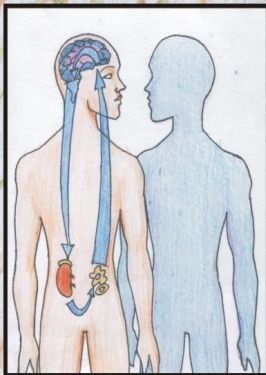
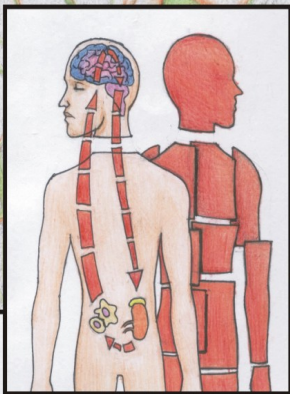


INMUNOLOGÍA CLÍNICA

**Sergio Arce
Bustabad**



**En busca
de la conexión perdida
entre el alma y el cuerpo**

Editorial Ciencias Médicas

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ESTRÉS

**En busca de la conexión perdida
entre el alma y el cuerpo**

INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ESTRÉS

**En busca de la conexión perdida
entre el alma y el cuerpo**

Dr. Sergio Arce Bustabad

Doctor en Ciencias

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Consultante en Inmunología Clínica

Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba



La Habana, 2007

Datos ICP-Editorial Ciencias Médicas

Arce Bustabad Sergio

Inmunología clínica y estrés.

En busca de la conexión perdida entre el alma y el cuerpo

La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007

XXIII: 132 pp. 31 Fig. 2 Tab.

Incluye índice general. Incluye 2 partes y 9 capítulos.

Bibliografía al final de cada capítulo

ISBN 978-959-212-271-0

1. INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ESTRÉS
2. RELACIÓN MENTE-CUERPO E INMUNIDAD
3. ESTRÉS E INMUNIDAD
4. PSICONEUROENDOCRINOINMUNOLOGÍA
5. NEUROINMUNOMODULACIÓN

I. Arce Bustabad Sergio

WS 420

Edición, procesamiento computarizado

y diseño: *Lic. María Elena Zulueta Blanco*

Ilustradores: *Faure Velásquez Zulueta y Alain Gómez Rodríguez*

© Sergio Arce Bustabad, 2007

E-mail: sergio.arce@infomed.sld.cu

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2007

Editorial Ciencias Médicas

Calle I no. 202, esquina a Línea, El Vedado

CP 10400, Cuba

E-mail: ecimed@infomed.sld.cu

Teléfonos: (537) 832-5338/ 838-3375

DEDICATORIA

Con amor a Natalia, eje y síntesis de mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Nefrología

*A la Dirección y Subdirecciones,
así como a los compañeros del Dpto. de Inmunología por el apoyo brindado.*

Al Instituto de Hematología e Inmunología.

A mi padre

*Dr. Ángel C. Arce Fernández, pionero de la sexología en Cuba,
por la educación que me brindó.*

A los profesores

Abelardo Buch López, fundador de la nefrología en Cuba.

*Jean Dausset (París, Francia). Premio Nóbel de Medicina
y descubridor del Sistema HLA.*

Jean Hamburger (París, Francia). Pionero de la nefrología.

*Jean François Bach (París, Francia). Figura prominente
de la inmunología clínica en el mundo.*

*Jorge Vives Puigros, fundador de la inmunología en España,
por su amistad y ayuda profesional durante más de treinta y cinco años.*

*Edemarian Tseaga, Jefe del Departamento de Medicina Interna
de la Universidad de Addis Ababa, Etiopía.*

*Cristina Navarrete (Londres, Reino Unido) por la valiosa ayuda brindada
al Laboratorio de Inmunología.*

*Ellos sintetizan a diferentes grupos de trabajo que en el curso
de cinco décadas posibilitaron mi modesto desarrollo médico
en la asistencia, la docencia y en la investigación clínica.*

*Sin su valiosa contribución histórica,
esta obra no hubiera podido ser escrita.*

Al Dr. Daniel Piedra Herrera,

por su apoyo bibliográfico y por su amistad.

A la Lic. María Elena Zulueta Blanco,

por la edición correcta de la obra.

A los ilustradores,

Faure Velásquez y Alaín Gómez, por su trabajo artístico.

A todos los compañeras y compañeros,

que contribuyeron a la materialización de este trabajo.

LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN TRES ETAPAS

Las mujeres acongojadas padecen más frecuentemente de cáncer de mama que sus congéneres alegres.

Postulado atribuido a Galeno,
médico griego del siglo II d.n.e.

En el siglo XVII, René Descartes, filósofo y matemático francés -cuya filosofía dualista, mecanicista y metafísica aunque progresista para su época, estaba plagada de contradicciones-, planteó la separación del alma y el cuerpo al considerarlas constituidas por sustancias distintas y cada una con leyes propias e independientes entre sí.

Esta concepción aún predomina en la medicina occidental actual.

En la Era de la Revolución Científico-Técnica contemporánea se van caracterizando las bases moleculares, celulares, sistémicas y psicosociales de la relación mente-cuerpo en la salud y en la enfermedad.

Se abre paso a una nueva forma de integración para la medicina.

PRÓLOGO

Opiniones de especialistas de alta calificación en las disciplinas relacionadas con el tema

PSQUIATRÍA: Dra. Reina C. Rodríguez Mesa

NEUROLOGÍA: Dr. Néstor M. Pérez Lache

ENDOCRINOLOGÍA: Dr. Bartolomé Arce Hidalgo

MEDICINA INTERNA: Dr. Miguel A. Moreno Rodríguez

Dra. REINA C. RODRÍGUEZ MESA. Psiquiatra. Profesora Titular Consultante de Psiquiatría. Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Ciencias. Hospital Docente Clínico-Quirúrgico “Joaquín Albarrán Domínguez”.

La introducción de los factores psicogénicos en la interpretación etiológica de las enfermedades orgánicas dio origen, con la denominada “medicina psicosomática”, a la resurrección de una concepción más integral de la medicina. Cuando los conceptos que habían sido más fructíferos en el desarrollo de la medicina de fines del siglo XIX y comienzos del XX se encontraban exhaustos y no podían ya explicar ni aliviar el auge de la morbilidad existente, surgió una renovada luz representada por la búsqueda de algo más que gérmenes, variaciones tisulares y fisiológicas como causa de las enfermedades. Si bien Pavlov y Cannon investigaron las relaciones entre las reacciones fisiológicas y las expresiones emocionales, solo fue a partir de Freud que se profundiza en las bases emocionales de la conducta humana. Sin embargo, a pesar de los muchos años de surgido el llamado “enfoque psicosomático de las enfermedades”, que en el orden teórico no es negado por nadie, dicha concepción todavía está luchando por abrirse paso a través de la vía regia que merece para la plena y total comprensión de las enfermedades y de los enfermos que las padecen.

Esta situación fue provocada por el enfoque predominantemente somático de las enfermedades, lo que creó dificultades para aceptar los resultados de la investigación psicológica. De otro lado, la medicina, antes de alcanzar los conocimientos actuales en este campo, carecía de las explicaciones que brillantemente se exponen en el libro, y estaba, como decía el cirujano francés Lériché: “... en la situación del espectador de un teatro en el que los dos primeros actos de la obra tuviesen lugar en

la oscuridad, no encendiéndose las luces del escenario hasta el principio del tercer acto". Se desconocía, de esta manera, que en las enfermedades como acontecimientos no existe ninguna separación esencial entre el cuerpo y la mente, y que en éstas ocurren sólo procesos simultáneos, donde unos factores desencadenan a los otros de manera recíproca.

Es precisamente aquí donde el libro del Doctor Arce realiza un aporte indiscutible, al intentar en éste, su tercer libro sobre inmunología clínica, encontrar el vínculo entre la mente y el cuerpo, en un sentido mucho más amplio del que posee la inmunología clínica clásica, y el resto de las disciplinas clínico-quirúrgicas en su concepción actual incluida la psiquiatría, que tratan de hacerlo en forma aislada e inconexa. El avance "un paso más allá" desde la inmunología clínica tradicional, extendiendo su ámbito hacia la integración de los fenómenos orgánicos con los psíquicos, pudiera constituir el inicio de un proceso similar a llevarse a cabo en el resto de las especialidades que conforman a las ciencias médicas. Este proceso integrador tendría como base la concatenación recíproca entre los sistemas nervioso (psíquico incluida), endocrino e inmune lo que representa la premisa biológica de la interacción entre la mente y el cuerpo. Ello debe conllevar un vuelco conceptual y práctico en el desarrollo de la medicina futura.

Desde el inicio del libro, con un postulado de Galeno, basado en sus observaciones empíricas sobre las consecuencias de la angustia en relación con el cáncer, y a todo lo largo de sus dos partes y diez capítulos, se subraya la importancia de la interrelación existente entre la mente y el cuerpo, como una forma de concebir la complejidad de la unión y diversidad de los mecanismos que dan como resultado al ser humano, en tanto ser biológico, psicológico y social, lo que permite conocer cómo interaccionan los fenómenos psíquicos y orgánicos en ambos sentidos, y cómo el estrés pone en actividad estos mecanismos reguladores. Se hace un recorrido amplio por diferentes tipos de enfermedades, incluyendo las psiquiátricas, y deja al descubierto, los mecanismos implicados en esta relación mente-cuerpo y su amplia gama de expresividad.

Sin pretender agotar el tema, explora con un lenguaje científico, pero fácil de comprender y ameno, a pesar de su especificidad, todo lo concerniente a aspectos que, analizados científicamente, abren un camino a la investigación en cada una de las especialidades a que hace referencia, incluidas la psiquiatría y la medicina en general.

Muchos han sido los pacientes psiquiátricos tratados en estos 37 años de experiencia, y siempre hemos tenido la inquietud acerca de los mecanismos que entraban en juego para explicar las múltiples manifestaciones psíquicas y orgánicas presentes en ellos. Fueron precisamente estas inquietudes las que nos llevaron, en una época, a coincidir en intereses profesionales con el autor del libro, él necesitando conocer que ocurría en la vida y en la psicología de sus pacientes con enfermedades inmunológicas, y yo interesada en conocer qué pasaba desde el punto de vista inmunológico en mis pacientes con perturbaciones emocionales, específicamente de nivel neurótico, y cómo se comportaba este nivel inmunológico en ellos antes, durante y después de un tratamiento psicoterapéutico, investigación que por diferentes razones no se pudo llevar a cabo. Más recientemente, tuve la oportunidad de trabajar atendiendo a pacientes con vitiligo y resultó impresionante observar, al explorar en detalle a estos pacientes, cómo siempre coincidía el comienzo de la enfermedad

con situaciones estresantes de tipo psicológico ya fuera en el ámbito familiar, el laboral, el económico-social, en general, o el más íntimo, personal.

Finalmente, como expresa el autor en el Prefacio, no se puede hablar de estrés y de enfermedades somáticas o psíquicas, sino del estrés como factor precipitante o desencadenante de la disregulación del suprasistema psico-neuro-endocrino-inmunológico, cuyo efecto es, muchas veces, el responsable de enfermedades que, en general, se presentan simultáneamente en el cuerpo y en la mente.

Dr. NÉSTOR MANUEL PÉREZ LACHE. Especialista de I y II Grado en Neurología. Profesor Titular. Doctor en Ciencias Médicas. Doctor en Ciencias. Profesor Consultante del Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay” y del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ).

Realizar una valoración objetiva y profunda sobre un libro, como el que nos ofrece el Profesor Sergio Arce, está sin lugar a dudas por encima de mis posibilidades. Muy poco puedo opinar de las complejidades e interioridades específicas de la inmunología clínica y experimental expuestas en estas páginas, como no sean las que se refieren a la cuidadosa redacción, apoyada por numerosas ilustraciones y esquemas, así como el engarce adecuado de los diferentes capítulos de la obra, lo que determina, a pesar de la complejidad del tema tratado, que sea amena y comprensible. No obstante, es un libro que se dirige no sólo al especialista inmunólogo, sino que aspira a ser comprendido por el médico asistencial y por el clínico; en ese sentido doy con gusto mi valoración.

Me impresionó el consecuente enfoque dialéctico del que hace gala a todo lo largo del contexto y la concepción científica materialista de la unidad del mundo, aspiración planteada que consigue de manera brillante, en los capítulos correspondientes a las dos partes en que se divide la obra: “Generalidades. Aspectos inmunofisiológicos e inmunopatológicos” y “Los fenómenos inmunes y la relación mente-cuerpo en la clínica” respectivamente. El planteamiento, desde la perspectiva inmunológica, de la interacción dialéctica de los sistemas de integración, que fundamentan la unidad del individuo representa un mérito sobresaliente del libro. La concepción del sistema inmune como sistema integrador, junto con los sistemas nervioso y endocrino, se demuestra con incontables hechos científicos, así como se apoya en una extensa y actualizada bibliografía.

Las mutuas interacciones entre los sistemas integradores sirven de basamento a la necesidad del desarrollo de la clínica, enriquecida por una nueva ciencia emergente, la psiconeuroendocrino-inmunología, de la que el autor ha sido pionero en nuestro medio.

Como neurólogo comparto criterios similares al los del autor, cuando plantea la necesidad de desarrollar la clínica teniendo en cuenta esta visión integradora. De importancia considero el concepto expuesto con el calificativo de la “conducta en la enfermedad”, consistente en variados síntomas conductuales generales y de malestar general que corresponden a las manifestaciones neuroendocrinas generadas por los disturbios inmunológicos propios de la enfermedad o el proceso patológico que se inicia, cuya fisiopatogenia se explica en detalle en la obra.

El fundamento del principio de la unidad material del mundo, reitero, está presente siempre y es una tendencia natural y necesaria que guía al autor, al adentrarse en las interrelaciones dialécticas de los sistemas funcionales de integración del hombre. La relación mente-cerebro es un problema común en muchas ciencias y en todas aquellas que tratan del hombre. Desde hace unos años me he preocupado por esta cuestión cardinal de la filosofía al tratar sobre la conciencia y sus alteraciones. Estoy firmemente convencido que avanzar en este campo exige enfrentarse a problemas filosóficos y brindar una respuesta acorde con el desarrollo de la ciencia actual. En tal sentido, aprecio en el presente libro la misma preocupación y decisión de ofrecer respuestas problemas que años atrás no podían ser explicados científicamente, y por este motivo eran pasto de la especulación teórica pseudocientífica.

El desarrollo de la ciencia y de los medios científico-tecnológicos conducirá a explicar de manera dialéctica e integral problemas complejos de las ciencias médicas sobre la base del principio del monismo materialista. Se avecina un perfeccionamiento y desarrollo de nuevos métodos clínicos acordes con los descubrimientos de la revolución científico-técnica en la medicina, lo que se anuncia para orgullo nuestro en numerosos trabajos de autores cubanos que han alcanzado el desarrollo y madurez necesarios para cumplir con éxito esta misión.

El presente libro, que me honro en comentar, es sin duda fiel exponente del desarrollo actual de la ciencia clínica médica, la que transita, después del fraccionamiento originado en la medicina interna, por el surgimiento ineludible de especialidades y subespecialidades, hacia un nuevo enfoque integracionista dialéctico.

Dr. BARTOLOMÉ ARCE HIDALGO. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Titular y Consultante. Investigador Titular. Académico Titular. Doctor en Ciencias Médicas. Jefe del Dpto. de Endocrinología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

Es un honor para mí tener la oportunidad de establecer algunas valoraciones sobre el libro del Profesor Sergio Arce. En primer lugar, considero de importancia el enfoque dialéctico-materialista de esta obra y la demostración de la interacción recíproca entre los sistemas nervioso (psíquis incluida), endocrino e inmune, que se sintetiza en una nueva disciplina denominada psiconeuroendocrinoinmunología, que representa un factor de integración dentro de las ciencias médicas contemporáneas.

Esta recién surgida área de las ciencias médicas tiene como objetivo el conocer cómo se conjugan, en cada individuo, los fenómenos psíquicos y los orgánicos, tanto en la salud como en la enfermedad. Se resalta, a todo lo largo del texto, la influencia del estrés –ya sea el de causa externa (estresores físicos) como el de causa interna (estresores psicológicos e inflamatorios)–, el estrés agudo y el estrés crónico, en el inicio y/o las crisis de exacerbación de numerosas enfermedades de los sistemas nervioso (incluidas las psiquiátricas), endocrino e inmune, que el autor integra en un sistema único.

Otro elemento significativo es la forma tan sencilla, amena y de fácil comprensión, ideada por el autor, para transmitir un problema tan complejo como es el de las bases

moleculares y celulares que sirven de fundamento a la interdependencia de esos sistemas, y la utilización de las vías endocrinas, paracrinas y autocrinas como forma de interacción entre ellos.

El desarrollo alcanzado por la endocrinología en el momento actual, tiene su origen en la medicina clínica. Un grupo importante de científicos se dieron a la tarea de desarrollar los aspectos clínicos que enmarcaron las enfermedades endocrinas, para constituir lo que se denominó endocrinología clínica. Los avances de la bioquímica permitieron incorporar a la endocrinología clínica las determinaciones hormonales, que le dieron una base más sólida al diagnóstico de las endocrinopatías. A la par, se establecieron algunos bioensayos, que en alguna cuantía contribuyeron al desarrollo de esa especialidad, pero por su gran complejidad no pudieron ser utilizados en la práctica clínica.

Los adelantos tecnológicos produjeron un cambio de calidad, con la incorporación por Yallow y Bergson, en 1956, del radioinmunoensayo (RIA), lo que permitió determinar hormonas proteicas y esteroides, así como hormonas tiroideas, facilitando un diagnóstico más exacto de muchas enfermedades endocrinas. Posteriormente, se fueron incorporando otros métodos que han ampliado el universo de las determinaciones hormonales, tales como: inmunoradiometría (IRMA), fluorometría, inmunocitoquímica, ELISA, y AIA, entre otros. El descubrimiento por Crick y Watson, en 1953, de la estructura en doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN), sirvió de base para el desarrollo de la genética y permitió incorporarle a la endocrinología el conocimiento sobre el origen hereditario de algunas endocrinopatías.

La integración entre la neurología y la endocrinología fue un paso de avance que culminó con una nueva ciencia: la neuroendocrinología, lo que permitió conocer la dependencia recíproca de la corteza cerebral con el hipotálamo y la hipófisis, y puso de manifiesto los mecanismos que intervienen en la integración funcional de esos órganos y las acciones que en doble sentido se realizan entre ellos. La introducción de la inmunología dentro de las ciencias clínicas fue un factor de desarrollo en el conocimiento de la patogenia de numerosas enfermedades endocrinas, las que actualmente se denominan enfermedades endocrinas autoinmunes. Como se ve, todas estas áreas de la ciencia impulsaron, en gran medida, el desarrollo de la endocrinología. La investigación básica contribuyó también, junto con la investigación clínica, al perfeccionamiento de la especialidad, pero manteniéndose siempre dentro del marco de la endocrinología.

El análisis del Profesor Arce en el libro pone en evidencia una serie de nuevos conceptos que rebasan el campo de una especialidad para integrar varias especialidades dentro del mismo marco conceptual. Incursiona hábilmente en el nivel molecular y celular, en el control recíproco entre los sistemas nervioso central, endocrino e inmune mediante un conjunto de hormonas, neurohormonas, neurotransmisores y citocinas, todos interaccionando para lograr una homeostasis normal en el organismo humano.

A diferencia de la endocrinología, psiquiatría, neurología e inmunología, como especialidades individuales, en el libro se integran éstas bajo la denominación de psiconeuroendocrinoinmunología, rompiendo los esquemas tradicionales y demostrando la integridad psicobiológica del ser humano. En la obra se explica con claridad la necesidad de poner fin al divorcio que durante muchos años ha existido entre lo

biológico y lo psíquico, y demuestra que son factores indisolublemente unidos, donde la alteración de cualquiera de ellos afecta al otro y rompe el equilibrio homeostático.

Es interesante la referencia en el libro sobre la acción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, en algunas enfermedades autoinmunes no órgano-específicas (artritis reumatoide y lupus eritematoso diseminado), así como el papel de las hormonas sexuales sobre diferentes procesos autoinmunes, de forma tal que los andrógenos ejercen acciones supresoras sobre la respuesta inmune, tanto humoral como celular; por el contrario, los estrógenos se comportan como factores inmunoestimulantes. Describe, además, cómo estos procesos se desencadenan por un estímulo inicial, de naturaleza muchas veces desconocida, lo que determina una respuesta condicionada, entre otros factores, por el carácter hipo o hiperactivo del sistema de estrés propio de cada individuo. Los conceptos expuestos son también válidos para las enfermedades autoinmunes órgano-específicas como la diabetes mellitus tipo I, la tiroiditis autoinmune, la miastenia gravis y otras. Estos conceptos no son, en general, del conocimiento de los especialistas en endocrinología, lo que resulta un argumento a favor de la necesidad de la integración de estas especialidades en un sistema único como propone el autor.

Las ciencias médicas han sufrido un avance espectacular que ha hecho crecer de manera desmesurada su acervo de conocimientos. Su desarrollo partió de una medicina de carácter general, que en el siglo pasado y lo que va del presente se fragmentó en numerosas especialidades, lo que favoreció el auge de cada una de ellas en particular. A ello se adicionó la revolución científico-técnica contemporánea, que le imprimió un impulso mayor al progreso de esas especialidades. Considero que estamos en un buen momento para valorar el regreso a lo general, integrando de nuevo las especialidades médicas, pero de acuerdo con la espiral dialéctica del conocimiento, en un nivel muy superior. Este libro traza perfectamente el camino para lograr ese objetivo.

Recomiendo, además, valorar la inclusión de este texto como material de estudio de las residencias de las especialidades que forman parte del sistema propuesto por el autor y que sea utilizado como libro de consulta por los especialistas de medicina general integral y del resto de las especialidades clínico-quirúrgicas.

Dr. MIGUEL A. MORENO RODRÍGUEZ. Profesor Titular y Consultante de Medicina Interna. Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Facultad Finlay-Albarrán, Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”.

La presente obra del Profesor Arce, escrita de manera culta y comprensible, aborda un aspecto fascinante de la medicina que durante siglos ha sido visto como un misterio indescifrable y solo recientemente comienza a ser develado: la influencia de la psiquis en el determinismo de la enfermedad humana y lo inverso, la intervención de la enfermedad orgánica en la formación de una especial estructura psíquica del enfermo, o como dice con ingenio el autor, “la búsqueda de la conexión perdida entre el cuerpo y el alma”.

La conexión fue genialmente bien entendida, aunque de manera simple e ingenua, al decir de Engels, ya desde la época de Leucipo y Demócrito de Abdera, para quienes el cuerpo como el alma, unidos por una común materialidad, estaban formados por una similar estructura de átomos, que al morir el individuo se separaban para ser reutilizados en la síntesis de nuevas estructuras. No había nada de especial ni de inmortal en los átomos del alma. Pero no sería así por mucho tiempo, porque a poco Platón, solo 33 años más joven que Demócrito, defendería la existencia de un alma inmortal y de paso quemar todos los libros del filósofo atomista. Ya para entonces estaban bien separados en la medicina los problemas del cuerpo de los del alma, pues se sabe por el diálogo “Cármides”, del propio Platón, que Zamolxis, médico de un rey de Tracia, insistía que no se debía tratar de curar el cuerpo sin el alma, diciendo: “no dejes que nadie te persuada a curar la cabeza si no te ha dado antes a curar el alma, pues ese es el gran error de los médicos en nuestros días en el tratamiento del cuerpo humano, que separan el alma del cuerpo”.

Así, pues, la separación tiene, cuando menos, 26 siglos y persiste incólume. Como bien expresa el autor, en la medicina hay un marcado divorcio entre las disciplinas que tratan de la mente y del cuerpo; “psiquiatras y psicólogos se encargan del alma, mientras clínicos y cirujanos lo hacen del cuerpo; la preparación en un campo conlleva ser deficitario en el otro; si bien es difícil hallar médicos que no acepten la necesidad de integrar los componentes físicos y mentales de la enfermedad, es más difícil hallar quienes estén verdaderamente convencidos de ello y más aún, que lo apliquen en su práctica asistencial cotidiana”. A perpetuar esta separación contribuyen tres rasgos de la medicina actual: el continuo diluvio de nuevos conocimientos médicos, de los cuales este libro es un ejemplo; la creciente complejidad de la tecnología diagnóstica y la terapéutica, así como la continua aparición de nuevas especialidades. Hace 15 años se editaban en el mundo 100 000 revistas médicas periódicas, se publicaban más de dos millones de artículos anuales (un artículo cada 15 segundos y un libro cada media hora) y para mantenerse informado al día un internista debía leerse 17 artículos diarios los 365 días del año. ¡Pobre infeliz!

Las especialidades han dividido al ser humano enfermo en pequeñas estancias y terminarán atomizándolo. El peligro estriba en que cuando un médico se dedica a una cada vez más pequeña porción del cuerpo, su conocimiento del resto del organismo llega a ser tan elemental que al final pudiera ser incapaz de comprender correctamente incluso el órgano o la función a la que se dedica. No está lejos de la verdad aquel contradictorio premio Nóbel que dijo que cuanto más eminente es un especialista más peligroso puede llegar a ser, y que la superespecialización merma la inteligencia. Y sin embargo, la especialización es absolutamente necesaria para el progreso de la medicina y toda ella no puede ser asumida por generalistas.

El hombre debería extraer las enseñanzas filosóficas que le da su propia ontogenia, porque a partir de dos minúsculas células terminamos convirtiéndonos, luego de un proceso asombrosamente armónico de continua diferenciación-especialización y continua integración holística, en el producto más fascinante de la evolución de la materia; un producto que aún desconocemos en una medida muy superior a lo que sabemos de él. Este libro es una prueba de ello, al mostrarnos cómo se comienza a desentrañar la enigmática razón que lleva a las mujeres acojadas a padecer de más cáncer del seno que sus congéneres alegres o que una emoción aguda intensa se encuentre muy

frecuentemente en los antecedentes inmediatos de una enfermedad de Graves Basedow o de una grave crisis miasténica.

Me es grato leer en el libro del Profesor Arce que a diferencia de quienes creen que la investigación básica es la única fuente del conocimiento científico, ocurre frecuentemente que las observaciones clínicas impulsan el progreso de la medicina y anteceden al desarrollo tecnológico, y como ejemplo se da el SIDA. Siempre he creído que las necesidades de la clínica definen, en gran medida, la vía e intensidad del progreso tecnológico, de la misma forma que el factor determinante de los avances de la ciencia son las necesidades de la producción material. El íntimo esclarecimiento de las relaciones cuerpo-alma y la definitiva demostración del carácter material de esta última, a través de la compleja interacción molecular de citoquinas, neuropéptidos y hormonas esteroideas comunes al suprasistema integrador que hoy parece resumirse en la psiconeuroendocrinoinmunología, permitirá un día no lejano superar de manera definitiva el dualismo cartesiano de materia y espíritu como principios o sustancias independientes, lo que tan espantosamente ha pesado en la ciencia y limitado nuestro conocimiento del hombre.

No se trata de que los clínicos asumamos la psiquiatría ni estos colegas el diagnóstico y tratamiento de una fiebre de origen desconocido, sino que el médico sea educado en el principio de que el alma y el cuerpo no pueden ser separados, y de paso asuma la atención de no pocas alteraciones psicológicas de sus enfermos y “no lo peloteen” en cuanto asome algún síntoma mental en el cuadro clínico. Un mérito de este libro radica, a la par de introducirnos apasionadamente en detalles fisiológicos, patogénicos y moleculares de actualidad, en que su autor, un hombre cultivado en los estudios filosóficos, nos muestra lo general y lo singular de la unidad básica del ser humano. Pienso que el lector disfrutará, como yo, de su lectura.

PREFACIO

EN EL SENO DE LA MEDICINA OCCIDENTAL ACTUAL EXISTE UN DIVORCIO MARCADO entre las disciplinas que se ocupan de la “mente” y aquéllas que lo hacen del “cuerpo”. Esta separación no es nueva; data, al menos, del siglo XVII, en que la mecánica constituía la rama científico-técnica de vanguardia. El desarrollo socioeconómico de la sociedad capitalista, en ciernes, y específicamente de las fuerzas productivas de la época, así lo determinaba.

En el campo de las ciencias médicas, el descubrimiento de agentes tóxicos y microbianos como causantes de enfermedades, contribuyó de manera importante al surgimiento y ulterior desarrollo de una mentalidad que tendía a separar los fenómenos subjetivos de los objetivos. El pensamiento filosófico imperante, y no por casualidad, poseía un matiz mecanicista y metafísico, sintetizado en el cartesianismo, escuela filosófica revolucionaria para la época, cuya figura central fue el matemático y filósofo francés René Descartes (1596-1650).

Entonces fueron dejadas atrás las concepciones materialistas ingenuas y dialécticas espontáneas, basadas en la observación simple y el empirismo. De esa forma, la unidad entre la mente y el cuerpo fue abandonada en la práctica médica durante siglos. Postulados como el atribuido a Galeno, médico y filósofo griego del siglo II d.n.e., quien expresó: “las mujeres acongojadas padecen con más frecuencia de cáncer de mama que sus congéneres alegres”, fueron olvidados, pese a encerrar un principio científico verdadero, de unión de fenómenos afectivos, pertenecientes al mundo subjetivo, con una entidad como el cáncer, de indudable existencia objetiva.

La tendencia a la separación de los fenómenos espirituales de los orgánicos predomina aún en la práctica médica occidental; esta afirmación no es válida para la medicina oriental tradicional en la que por milenios se ha mantenido la unidad mente-cuerpo. Psiquiatras y psicólogos se ocupan del alma, mientras que clínicos y cirujanos lo hacen del cuerpo. Las interrelaciones entre estos especialistas son esporádicas y no sistemáticas. En general la preparación de éstos es deficitaria en “el otro campo”. Sin embargo, todo profesional de la salud que atienda a pacientes con enfermedades crónicas de cualquier causa conoce que, por lo general, aunque en forma más o menos evidente, a los síntomas, signos y síndromes orgánicos se suman componentes psíquicos, y viceversa. *¿Son estas asociaciones fortuitas o responden a factores subyacentes comunes? ¿Deben desconocerse o minimizarse estas vinculaciones o tenerse en cuenta en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación integral del enfermo?* Por ejemplo, en el caso particular de las enfermedades autoinmunes, especialmente de mujeres con lupus eritematoso diseminado, muchas pacientes asocian por sí mismas la aparición de la enfermedad con situaciones de tensión importantes. También el comienzo y mantenimiento de crisis de artralgias, lesiones de piel, úlceras orales, síntomas y signos variados, tanto físicos como psíquicos (ansiedad, depresión, y otras), son relacionados

por estas enfermas con episodios de tensión personal, familiar o problemas sociales. Esto suele dificultar el tratamiento ya que las situaciones desencadenantes casi siempre escapan a las posibilidades del terapeuta. Algo similar ocurre en el cáncer y en las enfermedades infecciosas crónicas, como la tuberculosis, y también en las entidades autoinmunes, tales como diabetes mellitus, enfermedades tiroideas autoinmunes, miastenia gravis. Sin embargo, mediante la psicoterapia y otras técnicas puede modificarse favorablemente la actitud de los pacientes ante las situaciones de tensión.

Pero las ciencias médicas vuelven sobre sus pasos; su propio desarrollo las impulsa a ello. Se enfilan hacia la restauración para la ciencia de “la unidad entre el espíritu y el cuerpo”. Pero no regresan realmente a concepciones pasadas, sino que siguiendo el devenir dialéctico que pauta su desarrollo, de tesis, antítesis y síntesis, lo hacen sobre un nivel superior. Se retoma la unidad, pero sobre una base científico-tecnológica nueva y más elevada. Esta integración científica de los fenómenos psíquicos y los biológicos se sustenta en el avance llevado a cabo durante siglos por las ciencias clínicas, con su enciclopédica acumulación de conocimientos sobre el hombre sano y el enfermo. A lo anterior se une el desarrollo de las ciencias básicas, como la bioquímica, la genética, la inmunología, la biología molecular, la fisiología integrativa y la epidemiología, por sólo mencionar algunas de las más significativas. Todo ello en el marco del nivel general alcanzado por las diferentes disciplinas científicas, naturales y sociales en la Era de la Revolución Científico-Técnica contemporánea.

Para escribir este libro se tomó como punto de partida la inmunología clínica, especialidad que comencé a practicar en forma sistemática en 1976, la que representó un factor integrador novedoso dentro de las ciencias clínicas en Cuba; sin embargo, esta característica unitaria se ha mantenido en el marco organicista o biologicista. La importante influencia de los fenómenos psíquicos sobre el funcionamiento del sistema inmune (y viceversa), no ha sido hasta ahora tenido en cuenta de una manera regular en la asistencia médica de los enfermos, y ello es una limitación de la inmunología clínica contemporánea que requiere ser corregida. En la obra se tratan de sintetizar algunos conceptos actuales pertenecientes a la psiconeuroendocrino-inmunología y a la regulación neuroinmune, las que se perfilan cada vez con más fuerza como disciplinas integradoras de las ciencias médicas. En el caso particular de la inmunología clínica, extienden su campo a los fenómenos del mundo subjetivo.

EL PROPÓSITO QUE SUSTENTA ESTE LIBRO ES EL DE DIVULGAR ENTRE LOS MÉDICOS Y PROFESIONALES DE LA SALUD CONOCIMIENTOS DE ACTUALIDAD, Y DE APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA MÉDICA COTIDIANA.

Dr. Sergio Arce Bustabad

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
--------------------------	----------

PRIMERA PARTE

GENERALIDADES, ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

CAPÍTULO 1. INMUNOLOGÍA CLÍNICA, PSICONEUROENDOCRINO- INMUNOLOGÍA Y REGULACIÓN NEUROINMUNE. DEFINICIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES.....	11
--	-----------

CAPÍTULO 2. SISTEMA NERVIOSO, SISTEMA ENDOCRINO Y SISTEMA INMUNE. SUS INTERACCIONES RECÍPROCAS.....	16
--	-----------

<i>Concepción actual del sistema inmune.....</i>	<i>17</i>
--	-----------

<i>Citocinas, factores de crecimiento y paradigma Th1/Th2.....</i>	<i>20</i>
--	-----------

Citocinas y factores de crecimiento/20

Paradigma Th1/Th2, una categoría en la inmunología actual/21

Patrón de citocinas Th1/21. Patrón de citocinas Th2/ 21

<i>Formas principales de comunicación y control recíproco entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune.....</i>	<i>22</i>
--	-----------

Del sistema neuroendocrino al sistema inmune/22

Del sistema inmune al sistema neuroendocrino/23

El timo como encrucijada entre los sistemas neuroendocrino e inmune/27

Interacciones moleculares recíprocas entre los tres sistemas integradores.

Los cambios fenotípicos celulares/ 29

<i>Otros factores que intervienen en la inmunorregulación.....</i>	<i>32</i>
--	-----------

Glándula pineal. Su relación funcional con el sistema inmune/32

Papel inmunorregulatorio de la melatonina/32

Luz/33

Temperatura/33

Ritmo circadiano de la respuesta inmune/34

Ritmo circanual/34

CAPÍTULO 3. ESTRÉS COMO PARADIGMA DE LA INTERACCIÓN RECÍPROCA ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO, ENDOCRINO E INMUNE.....	35
---	-----------

<i>Definición de estrés.....</i>	<i>36</i>
----------------------------------	-----------

Clasificación de los estímulos o estresores/38	
Respuesta al estrés en el proceso adaptativo/39	
<i>Sistema de estrés</i>	40
Sistema nervioso simpático (SNS) y eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA)/45	
Eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG)/46	
Sistema inmune/47	

CAPÍTULO 4. SÍNDROME GENERAL DE ADAPTACIÓN Y LOS REAJUSTES DE LA RESPUESTA INMUNE EN EL ESTRÉS	50
<i>Respuesta inmune en el estrés agudo</i>	50
Aspectos de la respuesta inmune que son potenciados en el estrés agudo/51	
Inmunidad innata y adquirida/51. Inmunidad mediada por células/52	
Inmunidad humoral/52	
<i>Respuesta inmune en el estrés crónico</i>	53
<i>El espectro del estrés</i>	53
<i>Resiliencia o elasticidad</i>	54
<i>Influencia de la personalidad en la respuesta inmune en el estrés</i>	54
BIBLIOGRAFÍA	59

SEGUNDA PARTE

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

CAPÍTULO 5. ESTRÉS Y AUTOINMUNIDAD	67
<i>Estrés y autoinmunidad en la experimentación animal</i>	68
<i>Estrés y autoinmunidad en el lupus eritematoso diseminado</i>	69
<i>Estrés y autoinmunidad en la artritis reumatoide</i>	72
CAPÍTULO 6. RECONSIDERACIÓN ACTUAL SOBRE EL PAPEL DEL ESTRÉS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES	75
<i>Papel del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG) en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes</i>	80
CAPÍTULO 7. ESTRÉS DE CAUSA INFLAMATORIA. LA ATEROES- CLEROSIS Y LOS MECANISMOS INMUNES IMPLICADOS	83
<i>Lesiones histológicas de la aterosclerosis</i>	85
<i>Papel de los mecanismos inmunes en la etiopatogenia de la aterosclerosis</i>	86

Inmunidad innata y adaptativa/86	
Argumentos a favor de la participación de los mecanismos inmunes/86	
<i>Patogenia de la aterosclerosis.....</i>	89

CAPÍTULO 8. ESTRÉS EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS...92

<i>Infecciones.....</i>	93
<i>Atopia-Alergia.....</i>	96
<i>Cáncer.....</i>	98

CAPÍTULO 9. ASOCIACIONES CLÍNICAS INTERESANTES

COMO EXPRESIÓN DE LA UNIDAD MENTE-CUERPO.....	102
<i>Sueño.....</i>	102
<i>Conducta en la enfermedad.....</i>	104
<i>Estados depresivos asociados a enfermedades infecciosas</i>	
<i>y no infecciosas.....</i>	106
<i>Depresión mayor y respuesta al estrés.....</i>	107
Melancolía/107	
Depresión atípica/108	
<i>Esquizofrenia.....</i>	108
Trastornos inmunológicos de la esquizofrenia/110	
Inmunidad innata/110. Inmunidad adaptativa/111	
Terapéutica antipsicótica/111	

BIBLIOGRAFÍA.....112

EPÍLOGO.....119

INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se abordan los aspectos siguientes: la indisoluble interacción recíproca entre fenómenos orgánicos y psíquicos en la salud y en la enfermedad; la comprensión general de los profesionales de la salud de este postulado, lo que contrasta con su escasa aplicación sistemática en la práctica médico-asistencial cotidiana; las relaciones existentes entre investigación básica, las observaciones clínicas y la tecnología, así como su interdependencia; se plantea que el desarrollo de la medicina, las ciencias básicas y la tecnología han permitido conocer las relaciones existentes entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune, sobre las que se asienta, al menos en parte, la relación mente-cuerpo y los del individuo con el medio natural y social que lo rodea; las relaciones entre medicina molecular e integrativa y se discute su posible exclusión recíproca o su interacción dialéctica, por último, se concluye que la complejidad de las interacciones recíprocas entre la mente y el cuerpo en el proceso salud-enfermedad, solo pueden comprenderse cabalmente cuando se tiene en cuenta, en el hombre, la interacción con el medio social y natural en que se desenvuelve.

El estado de salud comprende componentes orgánicos y psíquicos en indisoluble interacción. De la misma forma, una visión científica del enfermo como caso singular o de la enfermedad como fenómeno general, requiere, como requisito *sine qua non*, el tener en cuenta tanto los componentes físicos como los mentales y sus relaciones. Ello es válido en lo referente al diagnóstico y el tratamiento, así como para la prevención, el pronóstico y la rehabilitación. Si bien es difícil encontrar a profesionales de la salud que no acepten esta premisa, aún lo es más el hallar a quienes estén verdaderamente convencidos de ello, y más aún, que la apliquen en la práctica asistencial cotidiana. En última instancia, la causa de esta incongruencia reside en la débil sustentación científica general existente hasta épocas recientes sobre la relación mente-cuerpo y su indisoluble vinculación al proceso salud-enfermedad.

Los avances científico-técnicos alcanzados en las últimas tres décadas han ido develando las interacciones recíprocas entre los fenómenos psíquicos y los orgánicos, así como su influencia en el estado de bienestar o malestar del ser humano, resultante de estas interdependencias. Este progreso en la ciencia, sin embargo, sólo sería en verdad provechoso para la preservación o recuperación de la salud, en la medida en que se instrumente socialmente de una manera generalizada; de ahí que la divulgación extensiva de los conocimientos en este campo resulta una etapa necesaria.

Se piensa, generalmente, que la investigación básica es la única fuente de conocimientos científicos, y a partir de ella surgen posteriormente las aplica-

INTRODUCCIÓN

ciones tecnológicas y clínicas en el ámbito de las ciencias médicas; sin embargo, con frecuencia ocurre lo contrario, y las observaciones clínicas anteceden e impulsan el progreso del conocimiento científico y el desarrollo tecnológico. La caracterización clínica de entidades como la tuberculosis, el cólera y más recientemente el SIDA, son ejemplos de ello. Conexiones recíprocas entre observaciones clínicas, ciencias básicas y tecnología, se producen normalmente en la base del desarrollo científico-técnico de las ciencias médicas.

El avance en el conocimiento científico de las relaciones mente-cuerpo está determinado, también, por esta intervinculación recíproca. Las observaciones cotidianas, como la referida de Galeno, y otras muchas concernientes a la sabiduría popular, que asocian diversas enfermedades a situaciones tensionantes de distinta índole, con sus consecuencias de depresión, ansiedad y otras expresiones psíquicas; y a la inversa, el comportamiento en la enfermedad, característico de quienes poseen desde simples estados gripales hasta enfermedades infecciosas crónicas, cáncer o afecciones autoinmunes, han servido de motivación a estudios epidemiológico-clínicos, donde estas asociaciones se han puesto de manifiesto utilizando los métodos estadísticos actuales y empleando las computadoras, los sistemas de software más sofisticados, para luego servir de punto de partida a investigaciones básicas de laboratorio que han permitido descubrir sus causas.

La experimentación animal, utilizando modelos apropiados en ratas, ratones, monos y otros animales, especialmente mamíferos, también ha permitido caracterizar la relación entre los fenómenos psíquicos, causados por situaciones de estrés en animales normales y en distintas entidades patológicas, como la autoinmunidad y el cáncer, experimentalmente inducidos. Pero en el hombre la evidencia actual de las interacciones entre fenómenos espirituales y orgánicos, ha requerido de un determinado nivel instrumental para ser alcanzada. Es conocido que la invención de ingenios tecnológicos ha dado lugar a la adquisición de conocimientos científicos novedosos, sustentados en una práctica científica superior.

Esto se ha producido desde la invención del antiguo reloj de sol griego, el Gnomon, hasta en el campo de la biología y las ciencias médicas, la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear, la secuenciación del DNA y el trasplante de genes, la obtención de animales transgénicos y, más recientemente, de animales clonados. Al analizar las relaciones entre la tecnología y la ciencia en el campo de la medicina, no deben ser olvidados otros instrumentos como el microscopio, el laboratorio clínico y el microbiológico clásico, los rayos X, la electrocardiografía, la encefalografía y el simple estetoscopio, por solo mencionar algunos elementos tecnológicos conocidos y utilizados durante décadas en la clínica. La tecnología prolonga no sólo los sentidos y las habilidades manuales del hombre, sino que agudiza, hace más consistente, exacto y efectivo su pensamiento. En otras palabras, le posibilita penetrar más profundamente en los fenómenos que estudia, conocer sus esencias, las relaciones entre éstas; es decir, las leyes y sistemas de leyes que los rigen.

INTRODUCCIÓN

En lo referente a las relaciones mente-cuerpo, el poner de manifiesto las interacciones recíprocas entre los tres sistemas integradores de las funciones orgánicas: nervioso, endocrino e inmune resulta vital, porque en su interacción mutua descansan, al menos de manera importante, las relaciones entre los fenómenos psíquicos y orgánicos. Tanto el desarrollo de la biología molecular y celular, como el de la fisiología integrativa, han permitido caracterizar las bases materiales en que se sustentan estas relaciones funcionales.

Es conocido por todos, que actualmente se produce una revolución en el campo de la biología en general y de la medicina en particular: la revolución molecular. La emergencia de la biología molecular, y sus métodos propios y novedosos, es el factor determinante. Pero... *¿Cuál es la esencia de esta disciplina?* Pudiera esquematizarse de la manera siguiente:

- La investigación profunda en la química de las proteínas.
- El desarrollo de los cultivos celulares, que posibilitaron, entre otros avances, la obtención de anticuerpos monoclonales.
- La revolución del DNA.
- El trasplante de genes.
- La obtención de animales transgénicos.
- La clonación.

Con la irrupción en el campo de las ciencias biológicas y médicas de la revolución molecular, se entroniza un gran dilema: *Medicina molecular vs. medicina integrativa: ¿exclusión recíproca o interacción dialéctica?*

Para la medicina molecular “el genotipo es la enfermedad”, y le otorga un valor mínimo a las numerosas y complejas respuestas adaptativas que cada organismo acusa durante el transcurso de su vida. Para la medicina integrativa “el fenotipo es la enfermedad” y las determinaciones genéticas y sus estamentos moleculares son relegados a un segundo plano. Utilizando las técnicas propias de la biología molecular, las mutaciones genéticas pueden ser identificadas y caracterizadas con exactitud. Ello es esencial en lo referente a las enfermedades hereditarias propiamente dichas, lo que puede, en una visión retrospectiva, explicar su patogenia; pero éste no es siempre el caso.

La medicina integrativa encierra la ventaja de tener en cuenta mecanismos más genéricos, como aquellos que conllevan activaciones compensatorias de efectores alternativos o paralelos, circuitos de retroalimentación y sistemas de control central. Los mencionados dispositivos generales de ajustes homeostáticos tienen una base multigénica; esto permite la distribución y decremento, en muchos casos, de los efectos deletéreos ocasionados por diversas noxas. Lo antes expuesto posibilita desviar el balance homeostático hacia estados de equilibrio distintos. A causa de ello, anomalías a nivel molecular no necesariamente se expresan en enfermedades (Figs. 1 y 2). Ante este importante dilema surgen distintas preguntas:

- *¿Son excluyentes o se presuponen ambos caminos de las ciencias médicas?*
- *¿Qué significado pueden tener para el médico asistencial en su práctica cotidiana?*

INTRODUCCIÓN

- *¿Qué luz arrojan estas concepciones novedosas sobre la teoría y la práctica médica diaria de los profesionales de la salud?*
- *¿Es la mentalidad reduccionista o la generalizadora la que debe prevalecer en el científico?*
- *¿Puede el análisis separarse de la síntesis o viceversa, de una manera tajante, durante el proceso de la investigación científica?*
- *En el caso particular que nos ocupa, ¿qué elementos científicos de valor aportan cada una de estas tendencias, sobre las interacciones recíprocas de la mente y el cuerpo, especialmente en las entidades de participación inmunológica?*

En esta obra se intentará demostrar cómo de la interacción recíproca (dialéctica) entre los métodos y objetos de la biología molecular, de la fisiología integrativa moderna y de la medicina general integral u holística, va surgiendo un reordenamiento conceptual con importantes implicaciones prácticas para las ciencias médicas actuales (Fig.3). Se tratará de poner en evidencia cómo el conocimiento, cada vez más profundo y acabado de las interacciones recíprocas entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune, es imprescindible para comprender no sólo la coordinación y el equilibrio homeostático del organismo en el plano biológico, sino también la indispensable influencia mutua entre la psiquis y el organismo, por un lado, así como del organismo y el medio socio-natural que lo rodea, por el otro.

En otras palabras: la medicina clínica debe hacerse más científica y la ciencia médica ha de tornarse más clínica. La primera deberá dejar de ser predominantemente empírica e impregnarse de las esencias, leyes y sistemas de leyes que la ciencia médica va descubriendo, así como utilizar cada vez más los novedosos avances tecnológicos que se van produciendo en este campo. De otro lado, la ciencia médica debe nutrirse de la medicina clínica, punto de partida y a la vez objetivo final de ella. El hecho de que el diagnóstico, la curación, la rehabilitación y cada vez más la prevención de las enfermedades, es la razón de ser de las ciencias médicas como conjunto, no puede ser olvidado. Para ello deben combinarse de manera acertada los escalones empírico, teórico y cosmovisivo o filosófico que integran el desarrollo del pensamiento humano.

Para finalizar, es importante señalar que estos complejos fenómenos biológico-psíquicos y sus interrelaciones recíprocas, que integran el proceso salud-enfermedad, solo pueden comprenderse cabalmente cuando se tiene en cuenta, en el hombre, la interacción con el medio social en que se desenvuelve y a través de éste, con la naturaleza que lo circunda, que es también objeto de su actividad transformadora.

INTRODUCCIÓN

¿EN QUÉ SE DIFERENCIAN LAS DOS TENDENCIAS DE DESARROLLO
DE LAS CIENCIAS MÉDICAS?
¿EXISTEN FACTORES COMUNES A AMBAS?

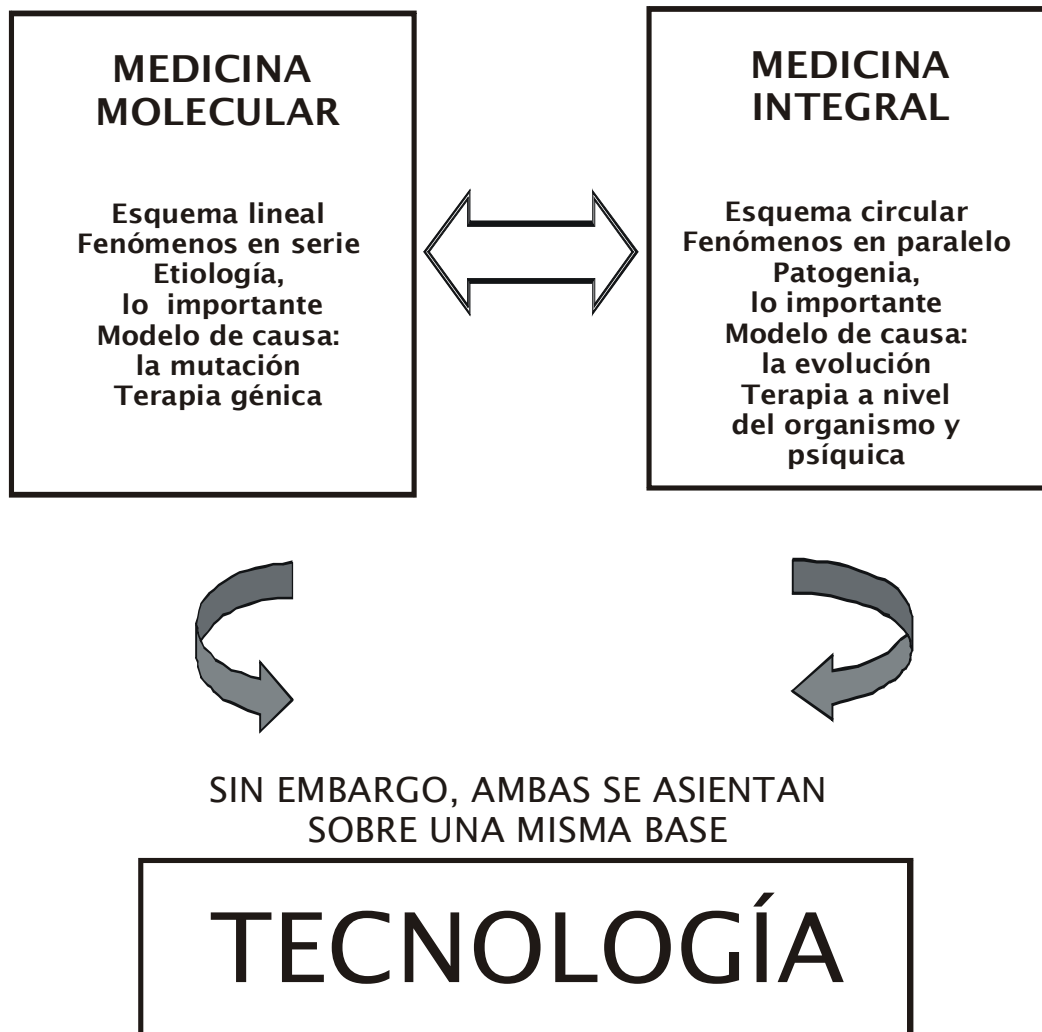


*Fig. 1. Diferencias ente medicina molecular y medicina integral o integrativa.
La tecnología como base común.*

INTRODUCCIÓN

MEDICINA MOLECULAR

Utilización de técnicas de biología molecular para identificar las mutaciones exactas, que asociadas con las enfermedades hereditarias, pueden explicar la patogenia de la enfermedad.

MEDICINA INTEGRAL

Activación compensadora de mecanismos efectores alternativos o paralelos.

Distribución y minimización de los efectos deletéreos.

Desvíos del equilibrio homeostático hacia otros estados de equilibrio diferentes.

Fig.2. Ventajas de la medicina molecular y de la medicina integral.

INTRODUCCIÓN

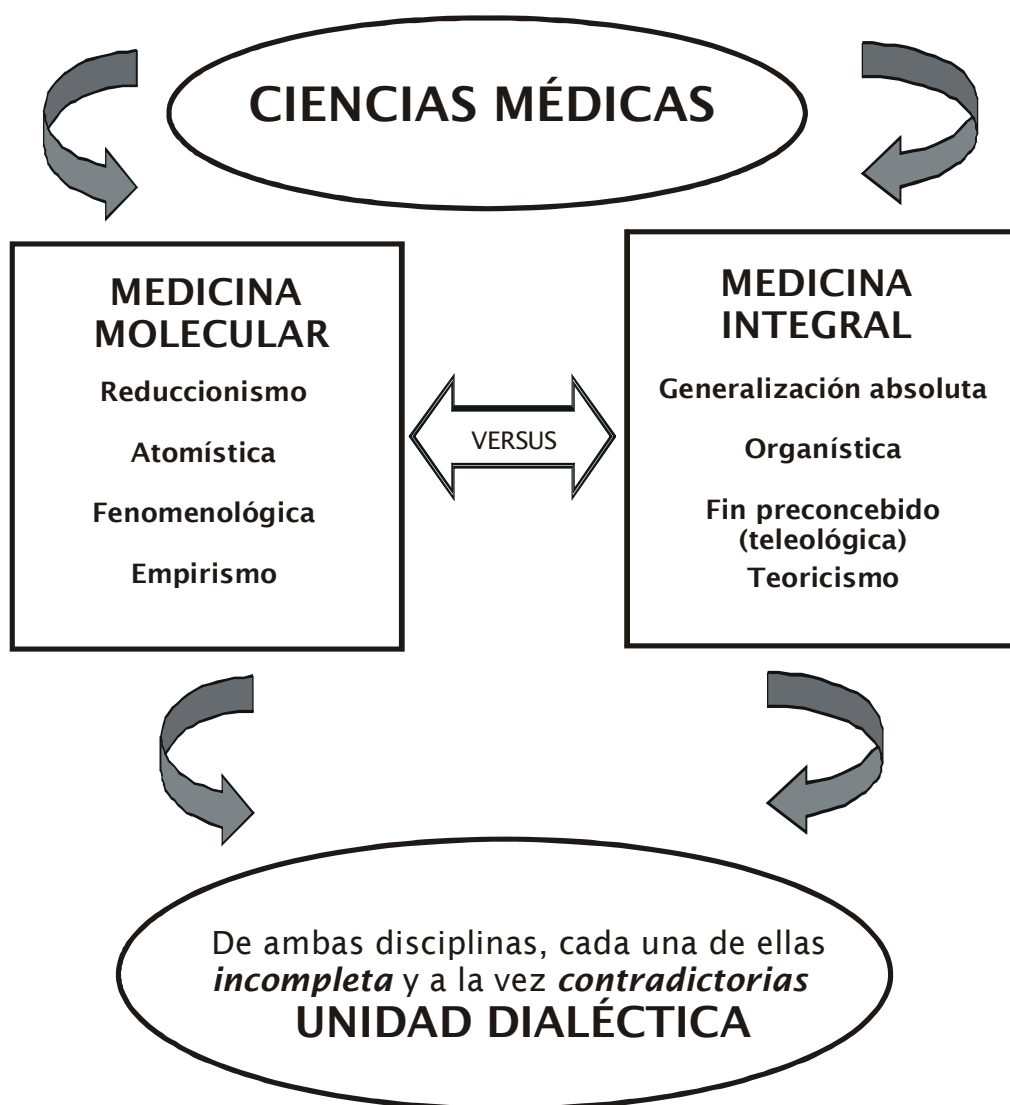


Fig.3. Carácter incompleto de la medicina molecular y de la medicina integral o integrativa. Necesidad de su unidad dialéctica.

PRIMERA PARTE

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS



Integración

CAPÍTULO I

Inmunología clínica, psiconeuroendocrinoimmunología y regulación neuroinmune. Definición y consideraciones generales.

En el presente capítulo se definen la inmunología clínica, la psiconeuroendo–crinoimmunología y la regulación neuroinmune. La inmunología clínica se considera el campo de la medicina basado sobre los principios y mecanismos inmunológicos; esta disciplina, si bien posee un carácter integrador, éste es limitado ya que, en su concepción original, no rebasa el marco “biologicista” como sucede con el resto de las disciplinas médico–quirúrgicas, en las que los aspectos psíquicos “quedan fuera de su sistema conceptual y de su práctica asistencial”. La psiconeuroendocrinoimmunología se basa en el concepto de “cómo el comportamiento del ser humano puede influir sobre el sistema inmune, aumentando o disminuyendo la susceptibilidad a muchas enfermedades, y el fenómeno inverso, de cómo éstas pueden condicionar nuestro comportamiento”. Se demuestra que el sistema inmune tiene un papel integrador esencial –y que su función defensiva es derivada de éste–, aplicando métodos clínicos y psicológicos. La neuroimmunomodulación se basa en métodos moleculares, celulares y fisiológicos para conocer las interacciones existentes entre los sistemas nervioso (psiquis incluida), endocrino e inmune y el papel que dichas interacciones desempeñan en la integración de todas las funciones vitales del organismo. Se informa la existencia de sociedades internacionales que se ocupan de estas nuevas disciplinas.

La inmunología clínica se perfiló como especialidad con personalidad propia desde finales de la década de los años 60, lo que motivó la creación de un programa para su desarrollo por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta institución convocó en octubre de 1972 a un grupo de expertos para definir su campo de acción y hacer un recuento de las enfermedades y las entidades médicas donde existe un componente inmunológico. El informe de ese comité internacional de expertos marcó el reconocimiento oficial de la inmunología clínica como especialidad (Clinical Immunology, Report of Who Scientific Group, Wld.Hlth.Org.Trs No. 496 1972). Esta disciplina fue definida como “El campo de la medicina basado sobre los principios y mecanismos inmunológicos” y al inmunólogo clínico como “El médico que utiliza los principios y mecanismos inmunológicos para el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes”.

PRIMERA PARTE

La inmunología clínica significó, en ese momento, un salto cualitativo en la medicina clínica, por su carácter integrador y unitario. Sin embargo, a pesar de estar avanzada para su época, no rebasaba en su concepción original el marco biologicista. Como en todas o casi todas las disciplinas médico-quirúrgicas, los aspectos psíquicos quedan fuera de su sistema conceptual y de su práctica asistencial.

Desde la primera mitad de la década de los años 80, dos disciplinas se comienzan a conformar y acuden en su ayuda para solventar este déficit histórico: la psiconeuroendocrinoinmunología y la regulación neuroinmune, en las que se ponen de manifiesto cada vez más claramente las vías concretas en que los fenómenos psíquicos influyen sobre la función del sistema inmune y viceversa.

La psiconeuroendocrinoinmunología o simplemente la psiconeuro-inmunología puede definirse de la manera siguiente:

Es la disciplina científica basada en el concepto de cómo el comportamiento del ser humano puede influir sobre el sistema inmune, aumentando o disminuyendo la susceptibilidad a muchas enfermedades; entre ellas, las que afectan al sistema inmune, y el fenómeno inverso, cómo las enfermedades (en ese caso con participación de este sistema), pueden condicionar dicho comportamiento.

Esta disciplina trata de caracterizar las influencias recíprocas entre los factores psíquicos y el funcionamiento del sistema inmune, así como las vías por las que se lleva a cabo esta influencia. Se considera a este último, no sólo en lo que a defensa del organismo contra diferentes noxas se refiere, sino en su papel fundamental de “sistema integrador”, junto con los sistemas nervioso (psíquis incluida) y endocrino.

Es de conocimiento general que nuestras vidas emocionales accionan sobre el sistema inmune, y un caso típico es el “estrés emocional”. El proceso inverso también se lleva a cabo; o sea, las enfermedades inflamatorias crónicas, las inmunodeficiencias y otras entidades con participación del sistema inmune, se asocian con frecuencia a las alteraciones de la esfera psíquica.

El caracterizar estos cuadros clínicos en toda su complejidad y dimensión, así como establecer no solo la relación entre los componentes orgánicos y psíquicos, sino también las vías concretas en que dicha integración se efectúa, constituyen la finalidad de esta disciplina. Los primeros pasos en el conocimiento de la relación funcional entre los sistemas neuroendocrino e inmune, se dieron a finales de la década de los años 70 y principios de los años 80. Se perfila desde entonces, cada vez con más nitidez, la regulación neuroinmune o neuroendocrinoinmunología:

Esta disciplina utiliza métodos moleculares, celulares y fisiológicos para conocer las interacciones existentes entre los sistemas nervioso (psíquis incluida), endocrino e inmune y el papel que esta interrelación desempeña en el proceso de integración de todas las funciones vitales del organismo.

Surge también en esa misma época, pero a partir de una visión distinta, la psiconeuroinmunología, disciplina que utilizando métodos clínicos, incluidos

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

no solo aquellos que atañen al organismo, sino también los que abordan los fenómenos psíquicos, trata de conocer la relación entre el “conjunto integrador” constituido por los sistemas nervioso, endocrino e inmune, con el bienestar psicosocial y personal. Por su carácter integrador abarca las relaciones que se establecen entre el individuo y el medio socio-natural en que se desenvuelve (Fig. 1). Para muchos, la psiconeuroendocrinoinmunología posee un carácter más general y debe abarcar a la neuroendocrino-inmudología. Existen “posiciones intermedias y eclécticas” que intentan combinar los objetos y métodos de ambas disciplinas.

El carácter multi e interdisciplinario de los estudios sobre las relaciones recíprocas entre los tres sistemas mencionados, se manifiesta en las diferentes especialidades que se conjugan e interpenetran para conocer un fenómeno tan complejo (Fig. 2). Por sólo mencionar las principales:

- Psiconeuroinmunología
- Neuroendocrinoinmunología
- Neurociencias
- Endocrinología
- Inmunología
- Biología molecular
- Biología celular
- Fisiología
- Genética
- Cronobiología
- Biología del desarrollo
- Biología comparativa
- Farmacología

Para conciliar las numerosas materias que se ocupan desde diferentes perspectivas de estos estudios se creó la sociedad internacional denominada Neuroimmunomodulation Society, cuya área principal es la inmunología neuroendocrina. Esta sociedad ha celebrado diferentes congresos y talleres internacionales, a partir del año 1984.

Las especialidades mencionadas en ocasiones se funden y en otras se separan en federaciones de sociedades o en disciplinas particulares, lo que expresa la elasticidad necesaria de estas disciplinas integradoras para conseguir sus objetivos científicos. Un factor importante para su desarrollo son las compilaciones periódicas del **Annals of the New York Academy of Sciences** de los más relevantes artículos escritos por las principales figuras científicas en este campo, lo que representa un elemento unitario muy favorable para la divulgación de los avances obtenidos.

La psiconeuroinmunología y la neuroendocrinoinmunología tratan de hallar, al menos en parte, las bases materiales e ideales de la unidad bio-psico-social invocada desde hace décadas por las ciencias médicas. Si bien existen diferentes formas de integración (no excluyentes) dentro de la ciencia, en general, y de las ciencias médicas, en particular, la manera de integrar, que define a la psiconeuroendocrinoinmunología y la regulación neuroinmune es la de reflejar como disciplinas científicas la interrelación funcional objetiva

PRIMERA PARTE

que rige la coordinación del organismo y le confiere unidad. Ello permite comprender cómo las interrupciones de las vías de interacción recíproca entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune son causa, y en otros procesos la consecuencia, de diferentes enfermedades.

Estas disciplinas, junto con otras también integradoras: bioquímica, biología molecular, genética, medicina interna, pediatría, cirugía general y medicina general integral, contribuyen a mantener la necesaria unidad, dentro de la creciente diversidad de las ciencias médicas contemporáneas.

PSICONEUROENDOCRINOINMUNOLOGÍA

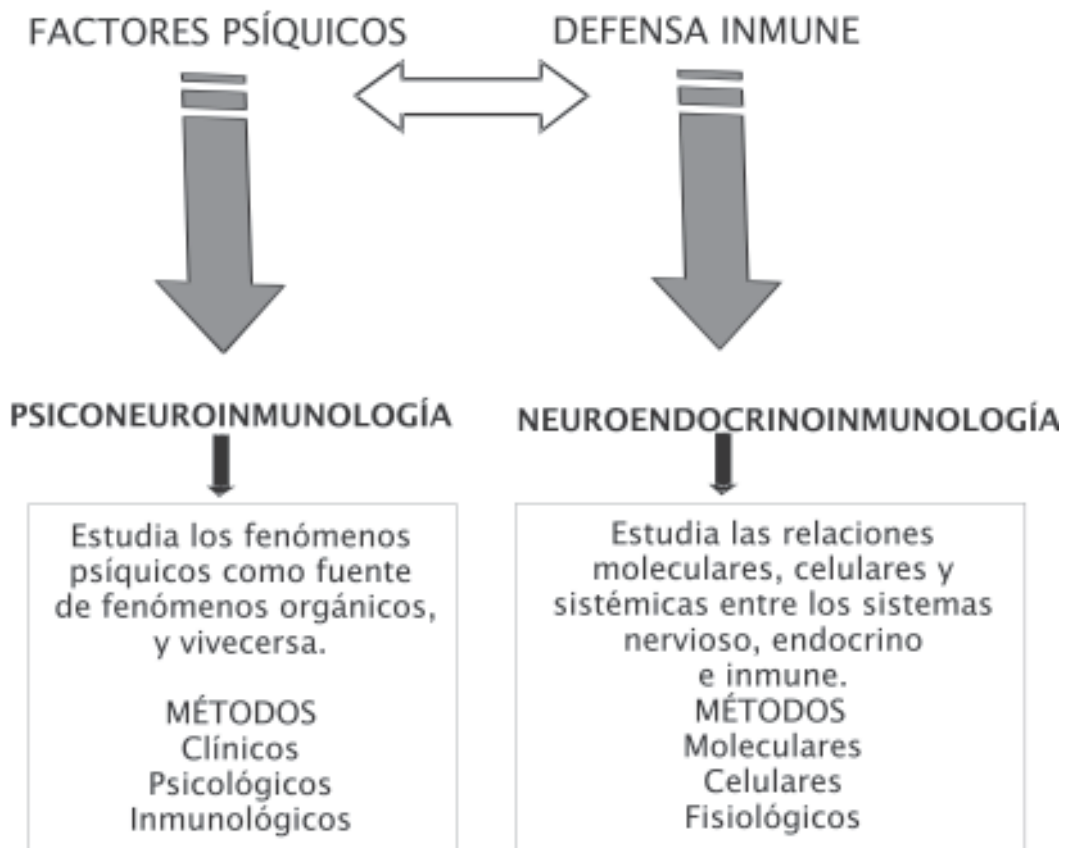


Fig. 1. La psiconeuroinmunología y la neuroendocrinoimmunología. Objetos y métodos.

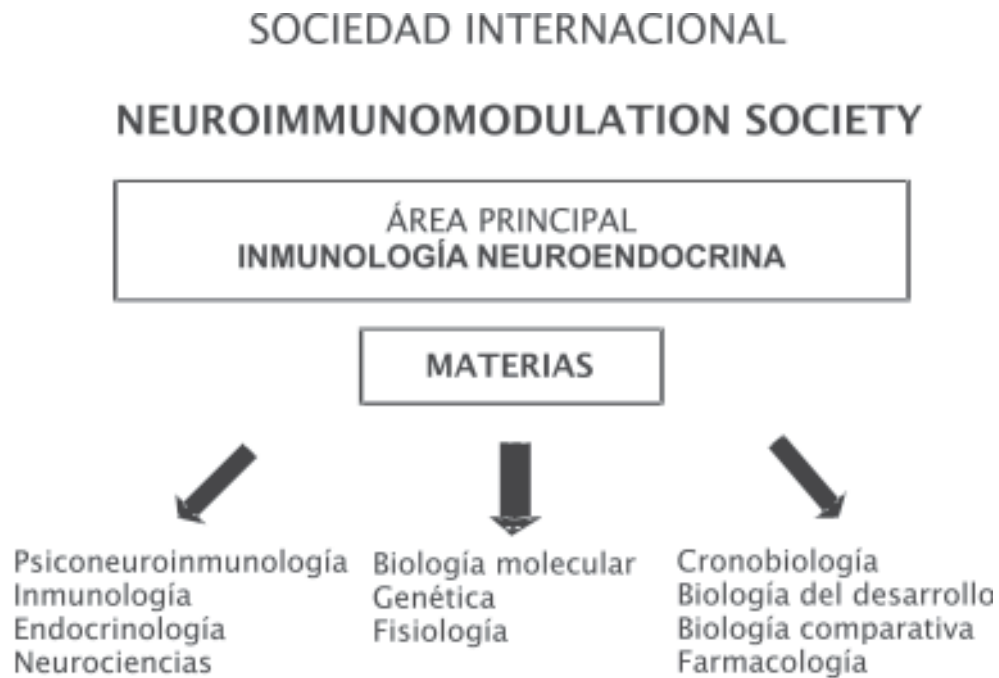


*Fig. 2. Sociedad Internacional de Neuroinmunomodulación.
Disciplinas que la integran.*

CAPÍTULO 2

Sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmune. Sus interacciones recíprocas.

En el presente capítulo se expone una serie de datos históricos, desde algunos pertenecientes al "saber popular" hasta la demostración científica de la acción de hormonas y mediadores neuroendocrinos sobre los macrófagos y linfocitos; y también, la producción de hormonas esteroideas y neurotransmisores por parte de los linfocitos y macrófagos. Se señala que todos estos datos sustentan el conocimiento actual de las interacciones existentes entre los sistemas nervioso (psíquico incluida), endocrino e inmune. Se explica el progreso de las concepciones sobre el sistema inmune, desde su consideración como sistema autónomo a la de "cerebro móvil" en indisoluble interacción recíproca con los sistemas nervioso y endocrino. Se describen las características estructurales y funcionales que asemejan a los sistemas nervioso e inmune [número de células, aprendizaje, memoria, lenguaje molecular común, existencia de órganos de control central (cerebro y timo)]. Se resalta la unidad entre estos tres sistemas integradores y su interrelación a nivel molecular y celular, con producción de moléculas comunes (hormonas, neurotransmisores y citocinas), así como la presencia, en los tres, de receptores celulares para esas propias moléculas. Se caracterizan las formas principales de comunicación y control recíproco entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Se exponen brevemente los conceptos de citocinas y factores de crecimiento y de paradigma Th1/Th2. Por último, el descubrimiento reciente del papel del sistema mayor de histocompatibilidad, especialmente de clase I, en el reconocimiento interneuronal, y entre estas células y las del sistema inmune.

Una serie de datos históricos fueron develando la importante relación existente entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune, tales como:

1. El poder de la mente para curar o mejorar enfermedades graves ha sido invocado, desde tiempos inmemoriales, en forma anecdótica, no exenta de misticismo.
2. De la misma forma, los estados depresivos se han vinculado popularmente al cáncer y a otros padecimientos físicos.
3. La asociación entre estrés y susceptibilidad a infecciones ha sido de conocimiento de distintas generaciones. Una situación social calamitosa y las tensiones de diversa índole en su relación con la tuberculosis son ejemplo de ello.
4. La asociación frecuente de la esquizofrenia con las deficiencias del sistema inmune.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

5. En 1919, Ishigami (citado por Brines, R.) aportó que la actividad fagocítica de células de pacientes tuberculosos disminuía durante episodios de estrés emocional.
6. En 1977, H. Basedowsky y E. Sorkin demostraron que el cortisol sérico era inmunosupresor para la formación de células formadoras de anticuerpos en ratas. Posteriormente se comprobó que una gran variedad de hormonas y mediadores neuroendocrinos, actuaban sobre los macrófagos y los linfocitos.

Hasta aquí se pensaba que las acciones seguían una sola dirección: del sistema neuroendocrino al inmune.

7. En 1980, J.E. Blalock y E.M. Smith, demostraron que al producir interferón alfa, los leucocitos humanos también segregaban un péptido con un peso molecular y una actividad biológica similar a la ACTH; además, esta molécula era reconocida por antisueros anti-ACTH. Investigaciones subsecuentes evidencian que otras decenas de péptidos neuroendocrinos son producidos por las células del sistema inmune.

La concepción de la influencia en un solo sentido fue sustituida, entonces, por la de acciones recíprocas entre los tres sistemas.

CONCEPCIÓN ACTUAL DEL SISTEMA INMUNE

La ciencia ha progresado desde el concepto del sistema inmune como “conjunto autónomo”, al de sistema inmune como “cerebro móvil”, en indisoluble interrelación con los sistemas nervioso y endocrino (Fig.3). Un lenguaje molecular común y contactos físicos entre ellos garantizan esta interacción recíproca.

Una serie de características estructurales y funcionales asemejan a los sistemas nervioso, endocrino e inmune:

1. El cerebro y el sistema inmune poseen un número similar de células.
2. Su funcionamiento responde a fenómenos de aprendizaje y ambos tienen memoria.
3. Existe un lenguaje molecular común, compartido también por el sistema endocrino.
4. El sistema endocrino también tiene otros elementos comunes con los sistemas referidos. Posee, como aquellos, un órgano de control central, en este caso la glándula pituitaria, que desempeña un papel similar al cerebro y el timo, con relación a los sistemas nervioso e inmune respectivamente.
5. Los tres sistemas presentan una autonomía funcional relativa, así como los mecanismos de alimentación y retroalimentación internos que posibilitan, dentro de ciertos límites, su autocontrol.
6. La autonomía referida es solo relativa y existe una interdependencia funcional entre los tres sistemas, que integran sus acciones mediante un lenguaje molecular común y contactos celulares de dife-

PRIMERA PARTE

rente índole. En la actualidad es imposible concebir sus funciones de forma aislada, sin tener en cuenta el control recíproco que se establece entre ellos. Cada uno de los tres sistemas mencionados posee una función integradora propia, pero dada su indisoluble acción recíproca ellos son, para muchos, partes integrantes de un conjunto mayor o “suprasistema integrador” de todas las funciones orgánicas y de las relaciones entre el organismo como un todo y su medio ambiente socio-natural.

7. No basta la producción de moléculas comunes por los tres sistemas para explicar la interacción referida, también ésta se apoya en la consustancial existencia de receptores específicos para cada una de ellas en las membranas de sus células (Fig.4).

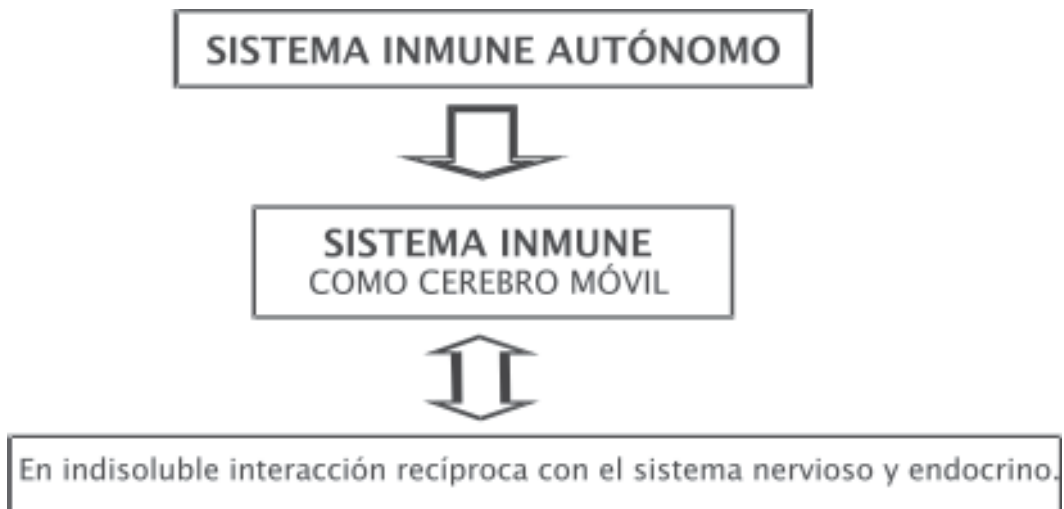


Fig. 3. Concepción actual del sistema inmune.

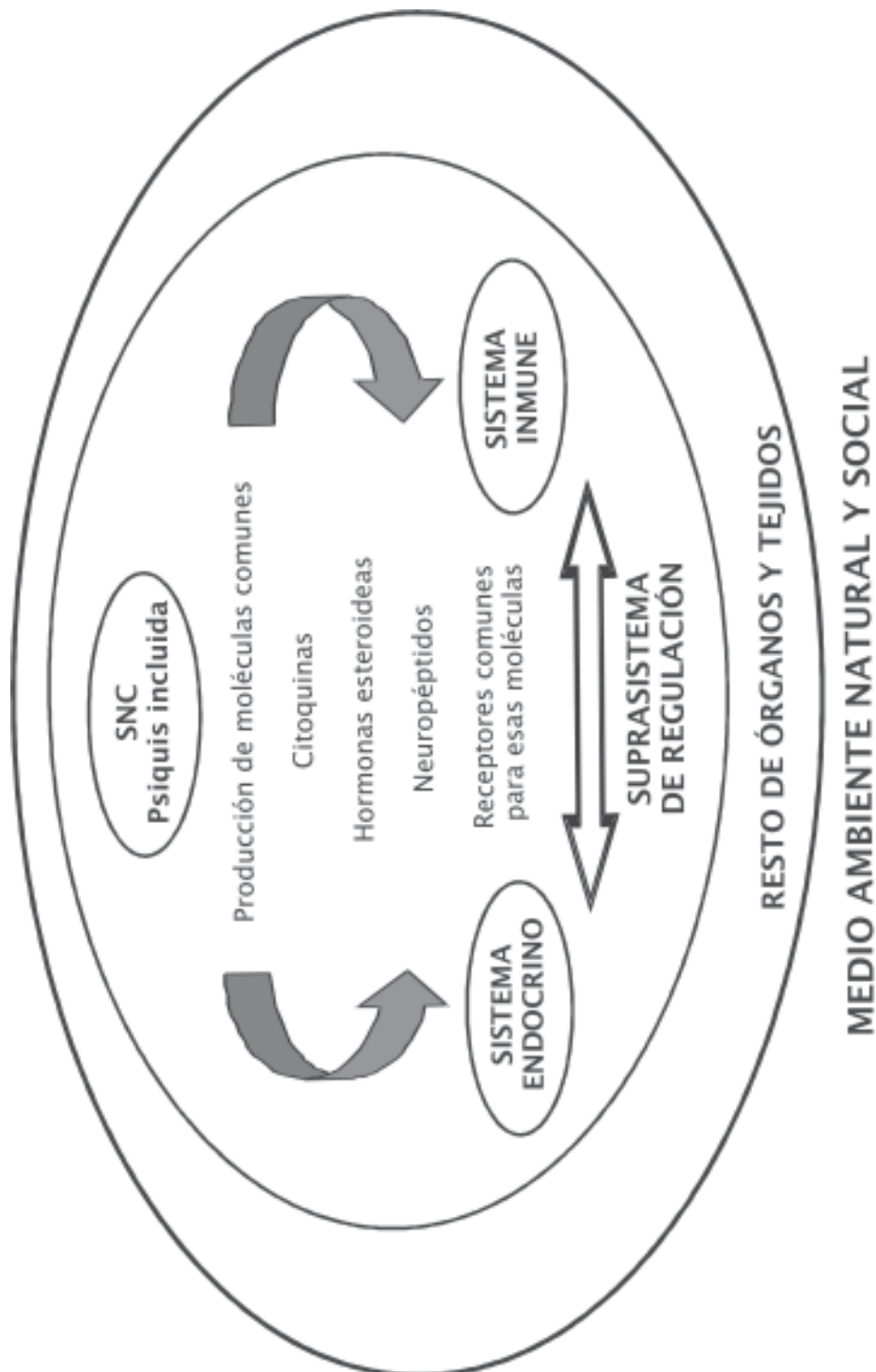


Fig. 4. Suprasistema integrador de todas las funciones orgánicas, así como del organismo en su conjunto con el medio natural y social .

CITOCINAS, FACTORES DE CRECIMIENTO Y PARADIGMA TH1/TH2

Citocinas y factores de crecimiento

Ambas clases de moléculas son polipéptidos elaborados y segregados por distintos tipos de células. Este conjunto de moléculas solubles regula diferentes fenómenos inmunes e inflamatorios, tales como: el crecimiento, proliferación y diferenciación celular, la respuesta sistémica a las agresiones, la inflamación y la curación de los tejidos. Asimismo, actúa a manera de red tridimensional, con acciones recíprocas y de gran espectro funcional, unas veces en forma sinérgica, otras de manera antagónica, pero siempre solapadas las unas con las otras. Cada molécula, a veces, es producida por distintos tipos de células de estirpe diferente, por lo que esta compleja madeja de acciones y reacciones permite que, en ocasiones, la falta de una de ellas sea compensada por otra u otras y no se exprese el déficit existente en el orden funcional.

La nomenclatura históricamente utilizada para designarlas es confusa; las citocinas fueron primero nombradas “linfoquinas o linfocinas”, ya que al inicio se pensó que eran los linfocitos su única fuente de producción. Después, se descubrió que los monocitos eran capaces de producir algunas de estas moléculas y surgió así el término “monocinas”. Hoy día se conoce que una gran diversidad de células son capaces de producir estas sustancias y el término actual de “citocinas” se ha impuesto desde hace varios años. El nombre de “interleuquina o interleucina” se reserva solo para aquellas moléculas que han sido purificadas y clonadas (hasta el momento hay 32 interleucinas reconocidas). A pesar de esta definición, muchos otros mediadores que cumplen estos criterios conservan, sin embargo, sus nombres originales, tales como: factores de necrosis tumorales, interferones y factores estimuladores de colonias. Por último, el término factor de crecimiento se reserva para aquellos péptidos que modulan la proliferación de “células no inmunes”.

Por último, las quimiocinas son citocinas de pequeño tamaño, mediadoras de la inflamación al inducir quimiotaxis y activación celular (cuatro familias: CXC, CC, C, CX3C).

De otro lado, la expresión en la membrana celular de los receptores para las citocinas y los factores de crecimiento se produce por lo general en el proceso de la activación celular y es un elemento complementario para la función de las citocinas y otras moléculas similares. En respuesta a estímulos específicos, las citocinas son sintetizadas y segregadas con celeridad por exocitosis en pequeñas cantidades; ellas tienen una corta vida y una estricta y rápida regulación.

La función más importante de las citocinas es “la regulación local de las células vecinas” (paracrina). También lo hacen sobre las propias células que las producen (autocrina). Además, son capaces de actuar sobre células distantes, de la misma forma que las hormonas clásicas (endocrina). Este último caso es el de las interleucinas IL-1 e IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa.

Paradigma Th1/Th2, una categoría en la inmunología actual

Dentro de la compleja trama de citocinas, factores de crecimiento, factores de necrosis tumorales e interferones, se puede entrever, al menos para una parte de estas moléculas, cierta uniformidad y armonía funcional. El orden en el accionar de esta complicada red tiene importantes implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas, por lo que su comprensión puede significar el comienzo del conocimiento de muchos fenómenos biológicos antes inexplicables.

En 1996 y 1997, Mosman y Coffman describieron en ratones, diferentes clones de linfocitos T CD4⁺ que producían distintos perfiles de citocinas. Se denominó a estos subgrupos de linfocitos T CD4⁺ como Th1 y Th2, y se fueron caracterizando en el transcurso del tiempo diferentes patrones de citocinas, así como funciones distintas para cada uno de ellos. No solo fue demostrada su individualidad, sino también la inter-conexión funcional entre los clones Th1 y Th2, que constituyen un *continuum* y no son entidades aisladas.

Las células Th1 se asocian a la estimulación de la inmunidad celular mientras que las Th2 lo hacen con respecto a la inmunidad humoral. En determinadas situaciones existe una relación antagónica entre ambas, de forma tal que las citocinas del patrón Th1 inhiben a las células Th2, y viceversa. El fenómeno de supresión, de indudable y necesaria existencia en el seno del sistema inmune, parece descansar, de manera importante, en esta inhibición recíproca entre linfocitos Th1 y Th2. Ambos subgrupos de linfocitos T CD4⁺ derivan de un precursor Th0, que se inclinará hacia las células Th1 o Th2 por causas y condiciones dependientes de las características genéticas del individuo, de la naturaleza, de la dosis y vías de administración del antígeno, de los adyuvantes utilizados y del patrón de citocinas existente en el microambiente *in situ* durante la administración del antígeno. La inclinación hacia uno u otro patrón, se gesta ya desde la respuesta inmune innata.

Patrón de citocinas Th1

Está constituido, principalmente, por IL-2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. De este patrón dependen las reacciones de hipersensibilidad retardada, basadas en la rama celular de la inmunidad, que es efectora contra los patógenos intracelulares y el cáncer. También forman parte de este patrón: IL-1, IL-6 (*), IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25, IL-27.

Patrón de citocinas Th2

Está compuesto, principalmente, por: IL-4 e IL-10. También forman parte de este patrón: IL-3, IL-5, IL-6 (*), IL-9, IL-11, IL-13. El patrón Th2 estimula la producción, por parte de los linfocitos B, de IgE e IgG1, y activa a los eosinófilos. Promueve, por tanto, las reacciones alérgicas y antihelmínticas. Las interleucinas 4 y 10, del patrón Th2 y el interferón gamma, del Th1,

PRIMERA PARTE

son las moléculas que ejercen directamente las acciones inhibitorias sobre el patrón opuesto. Se manifiesta, así, un importante mecanismo de “autocontrol interno” del sistema inmune, al que se suman, la red idiotipo-antidiotipo y ciertos tipos de linfocitos T supresores. Como en el hombre no existe la misma precisión que en el ratón en cuanto a la expresión de los patrones Th1 y Th2, algunos autores emplean para designarlos los términos Th1-like y Th2-like, al referirse a la especie humana.

NOTA: La IL-6 por presentar propiedades tanto pro como antiinflamatorias, según las circunstancias, está incluida en ambos patrones.

FORMAS PRINCIPALES DE COMUNICACIÓN Y CONTROL RECÍPROCO ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO, ENDOCRINO E INMUNE

Del sistema neuroendocrino al sistema inmune

DESDE LOS CENTROS NERVIOSOS SUPERIORES

I. Vía directa: acciona a través de la médula espinal, de los ganglios espinales y de las terminaciones nerviosas que inervan a los órganos linfoides y la médula ósea. Actúa sobre los vasos sanguíneos y linfáticos propios de estos y en los contactos que existen entre axones neuronales y células inmunitarias a ese nivel.

II. Vía endocrina: neurohormonas y neurotransmisores.

Desde el hipotálamo:

1. *A la adenohipófisis:*

- a) A las glándulas suprarrenales.
- b) A las gónadas.
- c) A la glándula tiroides.
- d) A otras glándulas endocrinas.

2. *A la neurohipófisis.*

3. *Al timo.*

4. *Al resto de los órganos linfoides: bazo, ganglios linfáticos, placas de Peyer y amígdalas, entre otros.*

III. Combinación de ambas vías. Redistribución de células inmunitarias entre compartimientos extravasculares: los procesos inflamatorios locales causados por agentes infecciosos u otras noxas requieren, para ser controlados, de un aflujo mayor de células inmunitarias y de otras sustancias al sitio donde la agresión se produce. Las vénulas poscapilares son el sitio fundamental donde este fenómeno se lleva a cabo:

- a) El sistema nervioso autónomo acciona directamente en estas estructuras y determina cambios contráctiles en sus

- paredes, lo que incrementa el flujo de entrada y reduce el de salida de la sangre.
- b) Por vía endocrina llegan sustancias como la histamina, la serotonina y la sustancia de reacción lenta que incrementan la permeabilidad vascular a ese nivel.
 - c) Por la acción combinada de citocinas, hormonas endocrinas y neurotransmisores, se produce un aumento en el número de moléculas de adhesión que se manifiesta, de una manera constitutiva, en endotelios y membranas leucocitarias, así como en la expresión *de novo* de otras que normalmente no se encuentran representadas en esas estructuras. Estas moléculas de adhesión facilitan el enlentecimiento de la circulación leucocitaria, el contacto de estas células con los endotelios vasculares y su paso a través de los espacios intercelulares al compartimiento extracelular.

Del sistema inmune al sistema neuroendocrino

Existen dos formas principales en que se lleva a cabo esta acción:

1. **Vía endocrina:** utiliza citocinas, hormonas esteroideas y neurotransmisores producidos por células inmunitarias. Los procesos inflamatorios son un importante ejemplo del control recíproco que se establece entre el sistema inmune y el neuroendocrino. En los focos inflamatorios, las diferentes células del sistema inmune que lo integran segregan citocinas pro-inflamatorias como la IL-1- beta, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, que por vía endocrina y neural pueden activar al hipotálamo para producir la hormona activadora de la secreción de ACTH (CRH) y la arginina-vasopresina (AVP). Ambas actúan de manera sinérgica al inducir la producción de ACTH por la hipófisis y consecutivamente de corticosteroides por las glándulas suprarrenales, que accionan disminuyendo la actividad de los focos inflamatorios, y así controlan su progresión.

Sin embargo, la arginina-vasopresina estimula, también, a la pituitaria para producir prolactina, la que posee una actividad pro-inflamatoria tendiente a contrarrestar los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticosteroides. Son mecanismos contradictorios que actúan simultáneamente ante el estímulo representado por los focos inflamatorios.

Otra contradicción interesante es la acción antiinflamatoria de la CRH sistémica, y a la vez su carácter proinflamatorio local cuando es producida por células que forman parte de los procesos inflamatorios locales.

Tanto en las ratas Lewis, que desarrollan enfermedades inflamatorias crónicas, como en los pacientes con artritis reumatoide, se ha

PRIMERA PARTE

reportado la combinación de diferentes factores proinflamatorios y antiinflamatorios alterados. Estos son: AVP, prolactina y CRH local aumentadas, y los corticosteroides disminuidos.

Alteraciones de todas o de algunas de las neurohormonas y hormonas señaladas, se ha reportado en otras enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso diseminado, esclerodermia y los síndromes de Reiter y de Sjögren. Ello puede ser evidencia del fallo de los mecanismos de control neuroendocrinos, que desencadenan las citocinas proinflamatorias producidas por las células del sistema inmune acumuladas en los sitios inflamados (Figs.5 y 6).

2. **Contacto directo de los axones neuronales y las células inmunitarias en los órganos linfoides:** un hallazgo reciente es el hecho de que las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, representadas en las neuronas, parecen ser esenciales para cada una de estas células en establecer con cuál o cuáles otras células del cerebro se conectará. Parece ser que en el reconocimiento de células entre sí, en el seno de los sistemas inmune y nervioso está involucrada la misma familia de genes que codifica a estos antígenos MHC. Existen similitudes entre las sinapsis interneuronales y las uniones que se establecen entre las células del sistema inmune. En virtud de lo anterior, puede postularse que esta base molecular común de reconocimiento intercelular intrasistémico es utilizada, también, en las comunicaciones intersistémicas, que se establecen entre neuronas y células del sistema inmune.

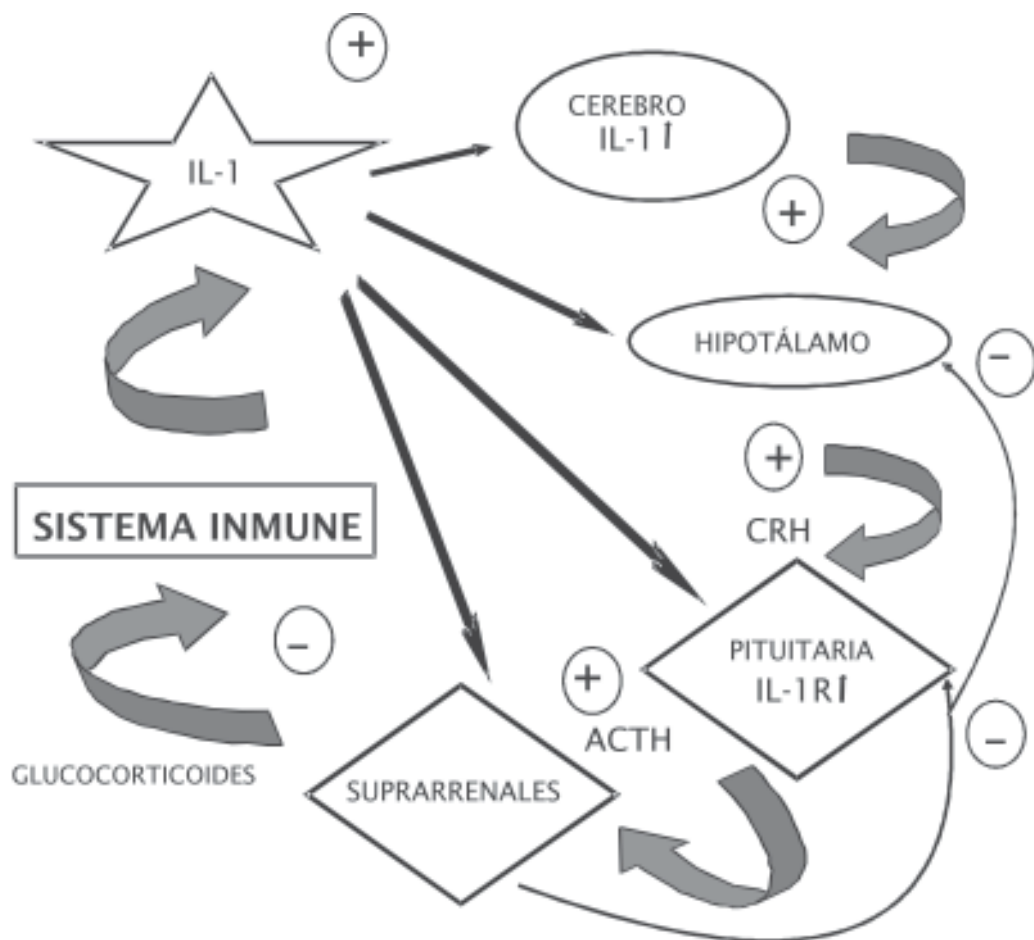


Fig. 5. Control recíproco entre los sistemas nervioso central, endocrino e inmune.

Acción de la IL-1 producida por células del sistema inmune sobre el cerebro, el hipotálamo, las glándulas pituitaria y suprarrenales, lo que determina, a través de los glucocorticoides, su propia regulación negativa.

PRIMERA PARTE

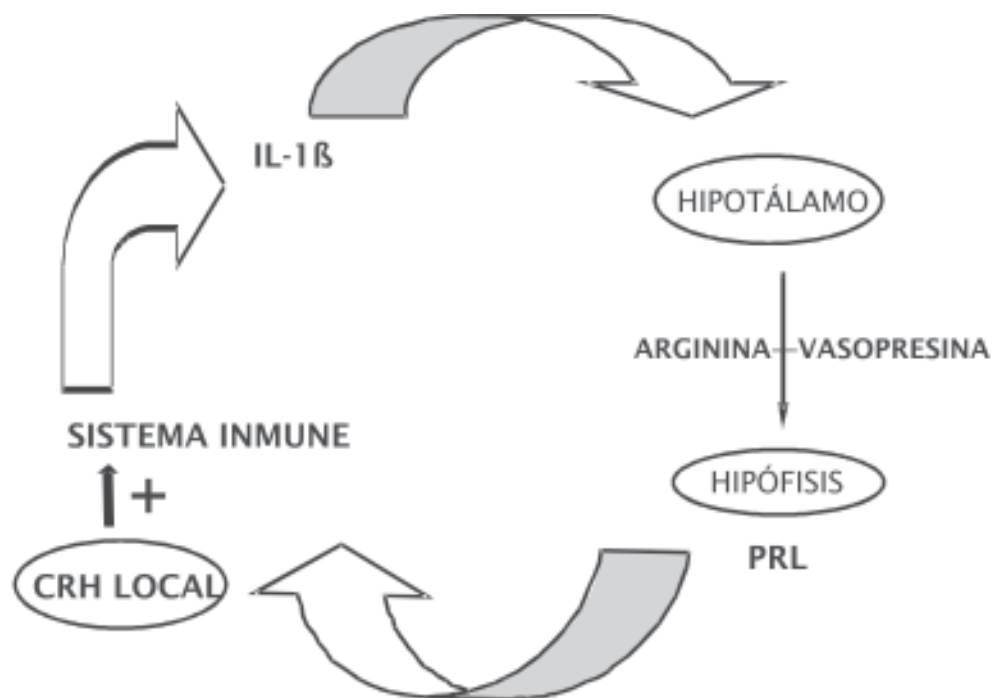


Fig. 6. Control recíproco entre los sistemas nervioso central, endocrino e inmune.

IL-1-beta y TNF-alfa producidas por células del sistema inmune estimulan al hipotálamo a producir arginina-vasopresina, la que a su vez actúa sobre la hipófisis para la producción de prolactina (PRL), lo que incrementa la elaboración local de CRH y la acción estimulante *in situ* del sistema inmune.

El timo como encrucijada entre los sistemas neuroendocrino e inmune

La fisiología tímica se encuentra bajo el control de hormonas peptídicas y neurotransmisores. Estas sustancias accionan en forma pleiotrópica sobre este órgano central del sistema inmune y determinan la modulación de la expresión de muchos genes en diferentes tipos celulares. Esta influencia del sistema neuroendocrino se lleva a cabo no sólo con respecto a la estimulación o inhibición de la producción hormonal por la glándula tímica, sino también sobre la esencial función de este órgano en la conformación del repertorio de linfocitos T. Es conocido el papel de las hormonas tiroideas, sexuales, suprarrenales y de los neurotransmisores, en la facilitación o inhibición del contacto entre timocitos y células epiteliales tímicas. La selección positiva y negativa de las células T se deriva de este contacto entre receptores linfocitarios T (en timocitos) y antígenos de histocompatibilidad (HLA en el hombre) representados en las células epiteliales tímicas.

Se ha informado, también, que el reordenamiento de la línea germinal del receptor T en el timo, no se produce simplemente al azar y puede ser modulado por el estradiol y la IL-4. Además, la inervación del timo posibilita la influencia directa del sistema nervioso en la función de este órgano. A la inversa, el timo ejerce una influencia estimulante e inhibidora del sistema neuroendocrino a distintos niveles mediante diferentes hormonas propias. Con ello regula, a su vez, la función de este sistema (Figs.7 y 8).

De una manera simplista y esquemática puede postularse que:

- El sistema nervioso (psiquis incluida), se comporta como un sistema cognitivo externo, que recibe y transmite información del medio ambiente natural y social.
- El sistema inmune funciona como un sistema cognitivo interno que recibe y transmite información sobre el medio interno y las configuraciones moleculares del organismo.
- El sistema endocrino es una vía importante de comunicación entre los dos sistemas anteriores y, a la vez, un delicado mecanismo de control y ajuste de sus funciones a las necesidades de la homeostasis.

PRIMERA PARTE

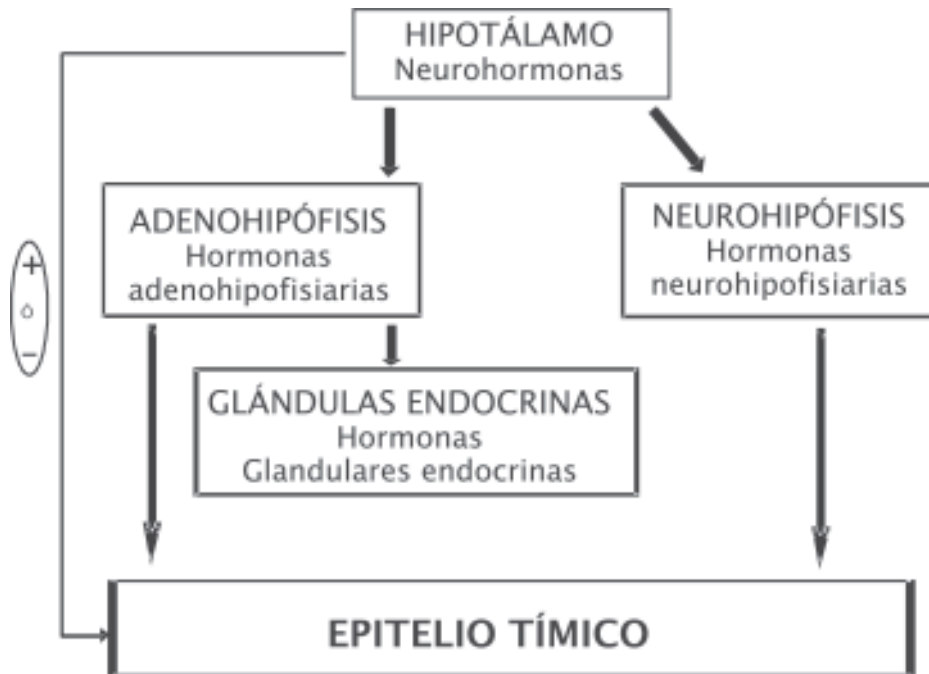


Fig. 7. Influencia de las neurohormonas, hormonas adenohipofisiarias, hormonas neurohipofisiarias y hormonas glandulares-endocrinas sobre la función del epitelio tímico.

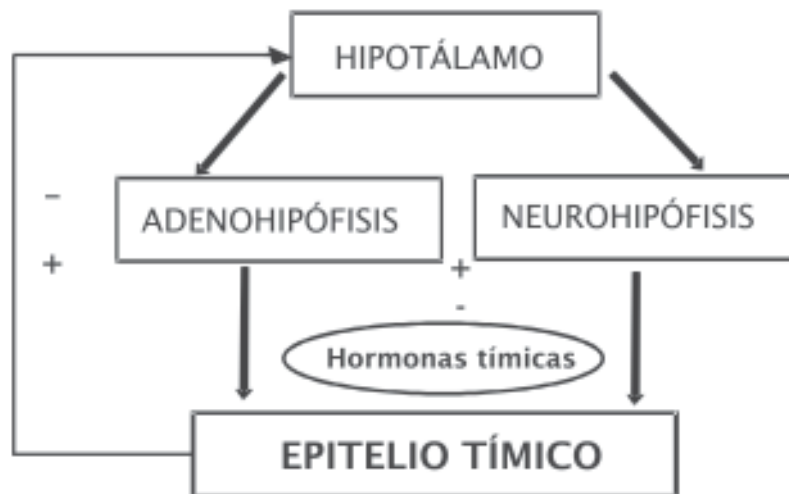


Fig. 8. Influencia retrógrada de las hormonas tímicas sobre la función de la adenohipófisis, la neurohipófisis y el hipotálamo.

Interacciones moleculares recíprocas entre los tres sistemas integradores. Los cambios fenotípicos celulares

Al respecto se ha demostrado lo siguiente:

1. No existen barreras infranqueables entre células nerviosas, endocrinas e inmunes, y su patrimonio genómico común hace posible la multipotencialidad de las células neuroendocrinas e inmunitarias. El resultado es la producción, por células distintas, de péptidos anteriormente considerados como exclusivos de un tipo dado de célula. Algunos ejemplos de hormonas endocrinas, neurohormonas y neurotransmisores producidos por linfocitos son los siguientes:
 - ACTH
 - Prolactina
 - Hormona tiroideoestimulante (TSH)
 - Hormona foliculoestimulante (FSH)
 - Hormona luteinizante (LH)
 - Ocitocina
 - Vasopresina (AVP)
 - CRH
 - LHRH
 - Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
 - Neuropeptido Y
 - Endorfinas
 - Betaendorfinas
 - Enkefalinas
2. Citocinas producidas por células de los sistemas nervioso (especialmente gliales) y endocrino. Casi todas las citocinas pueden ser elaboradas por las células de estos dos sistemas, entre ellas: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN alfa, IFN beta, IFN gamma. Sin embargo, a pesar de existir grandes similitudes, también hay notables diferencias en la producción de estas sustancias por cada sistema; por ejemplo, las reglas aplicables a la elaboración de hormonas hipofisarias por el sistema endocrino, no son las mismas para el sistema inmune ya que:
 - a) El sistema inmune no es capaz de responder inmediatamente como la hipófisis, ya que las hormonas similares producidas por este sistema no están almacenadas, sino que necesitan de síntesis *de novo* y ello requiere muchas horas.
 - b) A diferencia de la hipófisis las hormonas no son producidas continuamente. Por eso el sistema inmune no puede compensar, a largo plazo, la ausencia de esta glándula.
 - c) El sistema inmune, por ser móvil, puede depositar las hormonas requeridas en el sitio apropiado. Cuando la fuente hormonal es la hipófisis, ante un estímulo agudo las hormonas deben alcanzar una determinada concentración sérica para llegar al blanco.

PRIMERA PARTE

- d) Célula por célula, los leucocitos producen considerablemente menos hormona que las células hipofisarias. Sin embargo, esta diferencia puede ser compensada por el mayor número de leucocitos que de células hipofisarias.
3. Los cambios fenotípicos inducidos en las células del sistema inmune pueden determinar interesantes combinaciones cruzadas de estimulación-secreción de acción autocrina o paracrina

EJEMPLOS

Autocrina

Los linfocitos en cultivo, al cabo de 2 a 5 horas, son capaces de producir hormona del crecimiento, que estimula su propia proliferación.

Los linfocitos son capaces de segregar prolactina, que actúa sobre los propios linfocitos. Ulteriormente se produce la endocitosis de esta hormona y de su receptor (que son translocados al núcleo) y sirven de segundo mensajero para la producción de IL-2.

Paracrina

- La neurohormona TRH acciona sobre los linfocitos T e induce la producción de TSH en éstos, la que posteriormente actúa sobre otros linfocitos T próximos en forma paracrina. La TSH producida por los linfocitos T estimula, también, en los linfocitos B una producción incrementada de anticuerpos.
 - La neurohormona CRH acciona mediante sus receptores específicos sobre los macrófagos e induce en estas células la producción de IL-1. Esta interleuquina estimula a los linfocitos B a elaborar y segregar un neurotransmisor, la beta-endorfina, la que, a su vez, actúa sobre las células NK, e incrementa su capacidad de "matar" a otras células. De otro lado, la beta-endorfina induce analgesia al accionar sobre las terminaciones nerviosas.
4. El importante papel que a nivel tisular desempeña la transformación fenotípica de las células residentes, estimulada por moléculas producidas localmente por células migratorias de tipo inflamatorio o llegadas por vía endocrina.

En los procesos inflamatorios, las citocinas, los factores de crecimiento, las hormonas esteroideas, los neurotransmisores y otras sustancias llegadas por vía endocrina o segregadas por las células migratorias instaladas *de novo* en el tejido agredido, actúan sobre las células propias del tejido en cuestión y generan en éstas cambios (fenotípicos) en su producción de moléculas. De esta manera, las células endoteliales, musculares lisas, los fibroblastos, las células del sistema retículo-endotelial y las parenquimatosas que integran el tejido inflamado, comienzan a producir, a su vez, citocinas, factores de crecimiento y quimiotácticos, neurotransmisores, hormonas de distintos tipos y otras sustancias no habituales para ellas.

Las células residentes se convierten, así, de testigos inocentes, como se concebía en épocas pasadas, en participantes activos del proceso inflamatorio. De esta forma se produce una situación cada vez más compleja a nivel molecular, tisular y del órgano en cuestión.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

Esta abigarrada situación está compuesta por factores inmunológicos y no inmunológicos, de cuya interacción surgirá una resultante que apuntará hacia la eliminación de la noxa original y el regreso al estado normal o curación. En la situación contraria, se mantendría un equilibrio patológico, muchas veces con independencia del factor desencadenante y evolucionaría hacia la cronicidad, con la subsecuente sustitución paulatina de la arquitectura normal del tejido por la matriz extracelular. La obsolescencia del órgano o tejido afectado se iría alcanzando en un tiempo más o menos largo, lo que afecta progresivamente sus funciones normales.

5. En las células propias del órgano o tejido, se producen cambios fenotípicos hacia estados embrionarios por distintas noxas, y en virtud de ello estas células regresan a estados primitivos de desarrollo. Posteriormente, pueden revertirse las transformaciones señaladas y ante nuevos estímulos moleculares, endocrinos, paracrinós y autocrinos, ellas restauran el estado de adultez y retornan a la normalidad. Se produce, así, el fenómeno de remodelación.
6. Al mecanismo antes citado se suma la participación de las células madre pertenecientes al propio órgano o tejido o de otros orígenes, sobre todo la médula ósea. Estas células pluripotenciales genéticamente, en un apropiado ambiente molecular (citocinas, hormonas endocrinas, neurotransmisores), pueden contribuir al proceso de remodelación del tejido u órgano afectado por el proceso inflamatorio crónico. Estos mecanismos invocados, donde intervienen diferentes sistemas orgánicos, accionan a nivel local (microambiente molecular) en las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas no en forma anárquica, sino, en última instancia, influidos por la acción unitaria de los sistemas nervioso, endocrino e inmune.
7. Las interacciones locales de hormonas, citocinas y neurotransmisores son importantes para la comprensión de las vinculaciones entre los tres sistemas integradores de las funciones del organismo. Ejemplo: el papel de las concentraciones locales de hormonas sexuales es de gran valor para explicar los efectos ejercidos por éstas en las reacciones inmunoinflamatorias.

Un complejo enzimático ha sido recientemente caracterizado, la aromatasa, que está involucrado en la conversión periférica de andrógenos (testosterona, androstenediona) en estrógenos (estrón, estradiol). Es conocida la acción inmunopotenciadora de los estrógenos y su actividad a altas concentraciones sobre la red de citocinas Th2. Ello activa a un alto número de linfocitos B y determina diferentes efectos sobre la respuesta inmune humoral; entre ellos, la mayor producción de factores reumatoides.

En los procesos inflamatorios, las concentraciones crecientes de IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, incrementan la actividad de la aromatasa, con el consiguiente aumento de factores reumatoides

PRIMERA PARTE

que, a su vez, contribuyen al agravamiento de la inflamación. Las interacciones locales entre productos típicos de los sistemas inmune y endocrino se expresan claramente en este fenómeno.

OTROS FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA INMUNORREGULACIÓN

Glándula pineal.

Su relación funcional con el sistema inmune

La verdadera función de esta pequeña glándula (situada en el techo del tercer ventrículo cerebral) -aunque fue descubierta hace más de veinte siglos-, y su posible papel fisiológico haber sido objeto de numerosas especulaciones científicas y filosóficas (residencia del alma), solo ha sido puesta en evidencia en los últimos lustros. Por la especial connotación que en la actualidad se atribuye a la glándula pineal (otrora preterida para la fisiología) en diversas funciones, incluida especialmente la del sistema inmune, resulta necesario hacer referencia a ella.

En los mamíferos, la glándula pineal se comporta como un factor neuro-endocrino que interviene en el traslado de información fotoluminosa desde la retina hacia el núcleo supraquiasmático, que es parte del hipotálamo, sin pasar por la corteza visual (vía alternativa).

La principal hormona segregada por esta glándula es la melatonina, que parece desempeñar un importante papel en diferentes fenómenos fisiológicos como la regulación de los ritmos circadianos, el sueño y el estado de ánimo. También existen evidencias de que es fundamental para la reproducción, el envejecimiento, el crecimiento tumoral y la inmunorregulación.

La melatonina funciona como un mediador de la información luz-oscuridad y de la longitud del día. Sin embargo, el ritmo circadiano de esta hormona es dirigido por el sistema nervioso central, o sea, es de origen endógeno. Se sintetiza a partir de la serotonina en la glándula pineal, pero también en otros sitios como la retina, la médula ósea y posiblemente el hígado. Sus títulos séricos varían de manera notable en cada individuo y son dependientes de la edad.

Papel inmunorregulatorio de la melatonina

Se considera que la melatonina tiene un papel fundamental en la inmunorregulación. Los linfocitos poseen receptores para ésta, que antes se consideraban exclusivos del cerebro. Sus acciones principales son:

- Reduce la destrucción de los tejidos producida durante la inflamación. Contribuye a la eliminación de los radicales libres tóxicos, lo que disminuye el daño macromolecular en todos los órganos.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

- Reduce la translocación nuclear del factor kappa-beta al núcleo y su unión al DNA, lo que disminuye el estímulo para la producción de diferentes citocinas proinflamatorias.
- Inhibe la producción de moléculas de adhesión, lo que dificulta la unión de los leucocitos a las células endoteliales. Ello atenúa la migración transendotelial de células inflamatorias, y contribuye a la disminución del daño tisular.

Luz

La luz modula la actividad del sistema inmune a través de la vía ojo-cerebro y de la respuesta de la piel. La longitud de la onda luminosa es importante; mientras mayor sea, se incrementa la penetración de la luz, tanto por la piel como por el ojo. La potencia para activar o suprimir la respuesta inmune dependerá de la longitud de onda.

Es sabido que la luz induce cambios específicos en la producción de hormonas neuroendocrinas, que a su vez modulan la respuesta inmune. Todas las longitudes de onda tienen la potencialidad de modificar dichas respuestas. Ello es importante para el ritmo circadiano y el circanual (cambio de estaciones).

La luz no solo puede penetrar directamente las capas epidérmicas y dérmicas, sino que también actúa de manera directa sobre los linfocitos circulantes en la periferia, y así modular sus funciones. También, de forma indirecta, las estimulaciones luminosas transmitidas de la retina al cerebro pueden accionar sobre la respuesta inmune empleando mecanismos neuroendocrinos.

Existen estructuras particulares como el hipotálamo y las glándulas pituitaria y pineal, que pueden ser estimuladas indirectamente por los cambios luminosos y producir sustancias neuroquímicas que inducen cambios en la respuesta inmune.

Temperatura

Si tiene en cuenta que la actividad del sistema inmune requiere de una elevada energía, esto explica porqué su función está comprometida en animales sometidos a bajas temperaturas, en comparación con aquellos mantenidos a temperaturas normales o altas.

El conjunto de eventos celulares que se producen durante la fase aguda de la respuesta inmune, en los procesos inflamatorios en general y la elevación de la temperatura corporal en respuesta a la activación de citocinas, requiere de un gran suministro de energía. Estos fenómenos pueden incrementar las tasas del metabolismo en más de 10% por cada grado de temperatura corporal por encima de la normal.

La temperatura, la intensidad de la luz y otros factores ambientales, se combinan tanto en el llamado fotoperíodo (duración del día) como en las esta-

PRIMERA PARTE

ciones del año para influir sobre la actividad cíclica del sistema inmune (diariamente o por estaciones del año respectivamente). Es necesario recordar que el fotoperíodo es menor durante el invierno; de ahí que diversos estudios epidemiológicos indican que en este período la función inmunitaria está comprometida y la prevalencia de muchas enfermedades es más elevada, ya que “estresores energéticos” están muy marcados y abundantes. En relación con esto, debe recordarse que la información ambiental sobre el fotoperíodo es traducida al organismo por la glándula pineal a través de la secreción de melatonina, que tiene niveles basales durante el día (luz) y alcanza su pico en la noche (porción oscura del fotoperíodo).

Ritmo circadiano de la respuesta inmune

Como expresión de la influencia del medio ambiente sobre la respuesta inmune, a través de vías neuroendocrinas, se encuentran las variaciones de dicha respuesta en los humanos en el curso del día. En síntesis:

- La respuesta inmune a la presentación de antígenos difiere cualitativa y cuantitativamente en función del momento del día en que se lleva a cabo la exposición al antígeno.
- La proliferación y circulación de los linfocitos T, B y NK en sangre periférica es cambiante en el curso del día.
- La respuesta proliferativa de los linfocitos T a los antígenos es más eficiente en la mañana.
- Para los linfocitos B, la máxima respuesta al antígeno se produce en la tarde.
- Para las células NK, la expresión incrementada de receptores para la IL-2 y la proliferación se produce temprano en la tarde.
- La síntesis de RNA mensajero para las células T presenta su pico (como promedio) a la 1:00 a.m.; para las B a las 10:00 a.m. y para las NK a las 7:00 a.m.

Ritmo circanual

En muchas especies ha sido demostrada la existencia de un ritmo circanual o por estaciones del año. La inmunidad dependiente de linfocitos T, en general, se ve deprimida en el invierno, incluso manteniendo constante las fuentes de luz.

CAPÍTULO 3

Estrés como paradigma de la interacción recíproca entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune.

En el presente capítulo se toma al estrés como paradigma de las interacciones recíprocas entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. En la introducción se caracteriza al estrés desde una perspectiva histórica y se expone su importante papel adaptativo para los animales y nuestros antepasados prehistóricos, así como los necesarios reajustes rápidos, tanto físicos como psicológicos para solventar situaciones de peligro; esto se lleva a cabo sobre la base de “una maquinaria de respuesta rápida”: el sistema de estrés. Se señala, también, que en el marco de la sociedad humana estas reacciones pueden convertirse en “inapropiadas” y dañinas para la salud y, entre otras acciones, afectar al sistema inmune. Se define el estrés “como una presión del medio ambiente externo o interno, que impone demandas físicas y/o psíquicas que requieren de reajustes tanto fisiológicos como psicológicos por parte del individuo sometido a esa situación”. Se caracteriza el estrés como agudo y crónico, según el tiempo de acción del estresor; el eustrés y el distrés son formas diferentes de reacción ante la situación tensionante. Se definen los conceptos de: estresor, percepción del estrés, respuesta al estrés, y los distintos tipos de estresores: físicos, psíquicos, inflamatorios y sociales. Se redefine el Síndrome General de Adaptación de Selye, agregándole los reajustes de la respuesta inmune. Se define el sistema de estrés y se establecen sus componentes esenciales, incorporándoles el sistema inmune, lo que representa una concepción original.

Nuestros antepasados prehistóricos y los animales, ante los numerosos peligros a que estaban sometidos, tenían dos grandes opciones: pelear o huir. Para actuar con éxito frente a estas situaciones poseían una capacidad innata de reacción, compuesta por factores psíquicos y físicos, que les permitían accionar convenientemente, mediante reajustes rápidos, para soslayar dichos peligros. El aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, de la atención y la rapidez de los reflejos, además de los reajustes metabólico-energéticos y del sistema inmune, son algunas de las consecuencias más importantes del incremento acelerado de ciertas hormonas como la adrenalina y los corticosteroides, ante la presencia de peligro.

La posibilidad de llevar a cabo estos cambios urgentes en la fisiología y en la conducta, heredados de los representantes del reino animal que precedieron a nuestra especie en el desarrollo filogenético, representó “una carta de triunfo” en la darwiniana lucha por la vida. Con el devenir histórico-natural

PRIMERA PARTE

y social, esta posibilidad reactiva fue transmitida hereditariamente al hombre actual, dotándolo de una “maquinaria de respuesta rápida” semejante a la de sus antecesores, el llamado “sistema de estrés”. Sin embargo...la especie humana representa un cambio cualitativo con relación al resto del reino animal, y aquello que en determinadas condiciones históricas resulta una ventaja adaptativa (selección natural), en otras circunstancias puede transformarse, incluso, en lo contrario.

En la sociedad humana actual, sin eliminarse del todo las situaciones que ponen en peligro la vida misma, se crean otros tipos de condiciones donde las tensiones suelen ser psíquicas y de origen social (problemas personales, familiares, nacionales e internacionales) y ya no es necesario huir o pelear físicamente. Sin embargo, las reacciones físicas y psíquicas que se producen son similares a las del hombre prehistórico y los animales superiores; por ello se convierten en “inapropiadas”, al no corresponderse con la calidad, distinta y nueva de los estímulos sociales. Así, al sobrepasar determinados límites, estas reacciones pueden convertirse en dañinas para la salud, y pierden, entonces, su carácter adaptativo. Estas reacciones psíquicas (emocionales) y orgánicas, cuando son desproporcionadas o se mantienen durante largos periodos de tiempo pueden afectar de distintas formas la salud; entre ellas se encuentran aquellas que conciernen al funcionamiento del sistema inmune (Fig.9). Diferentes trastornos de este sistema se relacionan con situaciones de tensiones intensas y/o mantenidas, que es el objeto de estudio de la presente obra.

DEFINICIÓN DE ESTRÉS

El estrés o tensión tiene diferentes definiciones; la siguiente puede tomarse como punto de partida:

Presión del medio ambiente externo o interno que impone demandas físicas y/o emocionales que requieren de reajustes, tanto fisiológicos como psicológicos por parte del individuo sometido a dicha situación.

Cuando la respuesta se mantiene dentro de límites de normalidad o fisiológicos se utiliza el término de “eustrés”. Sin embargo, cuando estos límites son transgredidos y afectan, en mayor o menor grado, el equilibrio del medio interno (homeostasis) y la estabilidad psíquica del individuo, se aplica la denominación de “distrés”.

El estrés puede dividirse en agudo o crónico, según la duración del estímulo causal de la situación tensionante. Aunque los límites de uno y otro varían, según los autores, pudiera definirse de la manera siguiente: El estrés agudo es el que dura minutos u horas y su recuperación se produce rápidamente, mientras que el crónico se mantiene por días, semanas o meses, incluso durante años, y el restablecimiento del estado de normalidad es lento o incompleto. Estos límites son convencionales y elásticos.

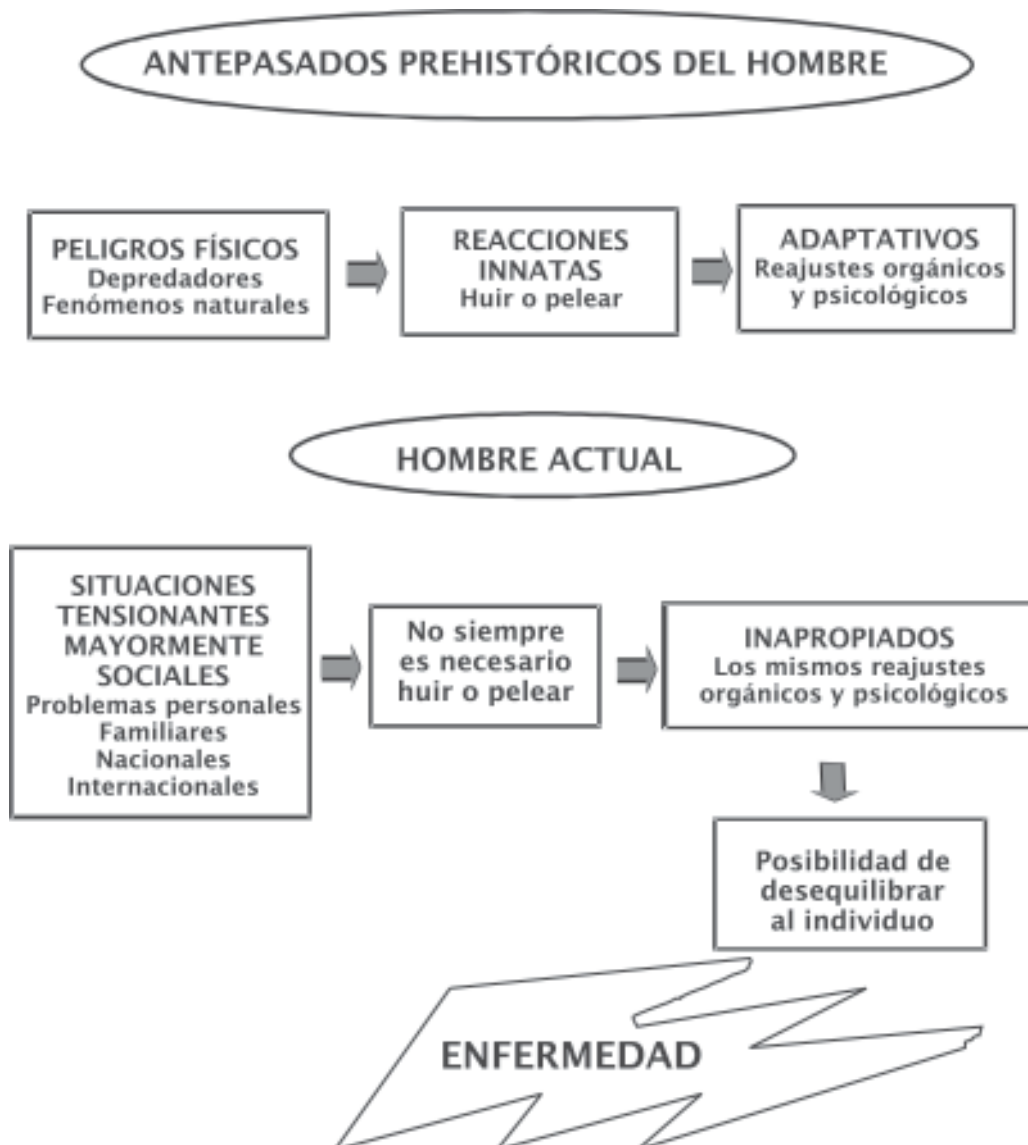


Fig. 9. Situaciones de tensión de los antepasados prehistóricos y del hombre actual. Reajustes orgánicos y psicológicos, adaptativos e inapropiados.

PRIMERA PARTE

Todos estamos a diario sometidos a tensiones más o menos significativas. El estrés resulta un aspecto cotidiano de nuestras vidas, sin poseer necesariamente una connotación negativa; incluso, puede ser estimulante para algunos individuos y lo contrario para otros. En otra perspectiva, puede considerarse como “una constelación de eventos” que comprende:

1. Un estímulo o estresor.
2. Una reacción en el cerebro (percepción del estrés), determinada por el estímulo.
3. Una respuesta al estrés, con activación fisiológica de los “sistemas de estrés del organismo”, y la clásica acción de “pelear o volar” ante el peligro eventual.
4. Este comportamiento inducido por la respuesta al estrés es el resultado, en primera instancia, de la secreción de neurotransmisores (adrenalina/noradrenalina) y hormonas (cortisol) que sirven como mensajeros del cerebro al cuerpo. Consustanciales acciones ocurren, de manera inmediata, en sentido inverso.

Clasificación de los estímulos o estresores

En general, los estímulos o estresores pueden clasificarse en: físicos, psíquicos e inflamatorios. Estos dos últimos provienen no del medio externo como los primeros, sino de la mente y el propio cuerpo del individuo. Los estresores inflamatorios emplean originalmente moléculas distintas, las citocinas, como lenguaje de comunicación del sistema inmune al neuroendocrino.

A las catástrofes naturales (cyclones tropicales, terremotos y maremotos, inundaciones y grandes sequías, entre otros), se unen los peligros que representan los animales depredadores, que se convierten, también, en retos para la vida de los hombres. Asimismo, se suman y ocupan un lugar predominante hoy día los estresores sociales, que actúan a través del prisma representado por la psiquis del individuo, al igual que los naturales, pero con una connotación particular.

La esencia del ser humano, como un “complejo de relaciones sociales”, posibilita el surgimiento de un tipo de estresor característico de nuestra especie, el estresor social, que genera tensiones psíquicas vinculadas al pensamiento abstracto, basado en la palabra o segundo sistema de señales, patrimonio exclusivo de la especie humana.

Estas tensiones sociales, de índole familiar, económicas, políticas, laborales, religiosas, y otras por su connotación personal y su presencia cotidiana, constituyen las fuentes de estrés que más sistemáticamente influyen en el hombre actual. Asimismo, las catástrofes naturales, una vez concluidas, siguen expresándose durante períodos más o menos largos de tiempo por las consecuencias desastrosas que para la estructura económico-social significan. De estímulos físicos peligrosos para la supervivencia, de acción por lo general transitoria, se transforman en estresores sociales con implicaciones psicológicas duraderas e, incluso, permanentes.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

Las catástrofes naturales, las guerras y el consiguiente estrés crónico (mantenido e intenso) que se produce en grandes masas de individuos, así como las consecuencias que ello conlleva en la respuesta inmune, deben ser considerados, por una parte, como factor facilitador y potenciador de las epidemias subsiguientes, y por la otra, en relación con las vacunaciones masivas que se llevan a cabo para prevenirlas. Está demostrado, tanto en la experimentación animal como en los estudios en seres humanos, que el estrés crónico disminuye la capacidad de respuesta del individuo ante las vacunas y, por lo tanto, la efectividad de estas es menor que en circunstancias normales. Ello debe ser objeto de valoración en cuanto a las dosis a emplear, períodos para la reactivación, y otros aspectos, bajo condiciones de estrés intenso y mantenido.

A los estresores señalados (físicos y psicológicos) que accionan en las grandes catástrofes naturales y en las guerras sobre grandes masas de individuos, hay que agregar los estresores inflamatorios en las decenas de miles de personas que resultan heridas y/o traumatizadas, y en muchas ocasiones ulteriormente infectadas, que contribuyen también a desequilibrar y disminuir la efectividad del sistema inmune.

En todo caso, la intención de atrapar en una clasificación esquemática a los estresores, choca con la complejidad de estos estímulos, especialmente cuando se consideran en su relación con el par estresor-sujeto. En situaciones como las guerras, los terremotos y maremotos, por ejemplo, los estresores físicos, psíquicos, sociales, se entrelazan y su diferenciación exacta es más bien especulativa. Quizás los de origen inflamatorio sean los de más fácil individualización, aunque, inducen respuestas orgánicas y psíquicas indisolublemente unidas a ellos. Así, en las enfermedades inflamatorias crónicas, como el lupus eritematoso diseminado y la artritis reumatoide, las manifestaciones psicofísicas forman parte de un síndrome único, con una base bioquímica, molecular, celular y sistémica común. En fin, los estresores poseen una significación individual, diferente para cada sujeto, en dependencia de la personalidad y de la situación de que se trate.

Respuesta al estrés en el proceso adaptativo

En el Síndrome General de Adaptación de Selye (1936), este investigador caracterizó la respuesta al estrés como constituida principalmente por componentes conductuales, endocrino-metabólicos y cardiovasculares. El aumento de la atención y de la rapidez de los reflejos, unidos a la disminución de la sensación de hambre y la libido, fueron incluidos en el concepto de “adaptación conductual o central”. Por otro lado, los cambios metabólicos (afectan sobre todo a los carbohidratos y grasas) y aquellos concernientes al sistema cardiovascular (incremento del pulso y la tensión arterial), que aportan energía de manera urgente al cerebro, el corazón y los músculos, se incluyeron en el acápite de “adaptación periférica”.

Sin embargo, estos cambios no son suficientes en el proceso adaptativo. “No basta escapar a las garras del león” para luego sucumbir ante “las

PRIMERA PARTE

garras de las bacterias”, resultantes de posibles heridas sufridas a consecuencia del ataque de depredadores, por ejemplo. Otro sistema, el inmune, debe completar a la respuesta clásica al estrés para hacerla plenamente adaptativa y garantía de supervivencia (Figs.10 y 11).

En lo que respecta al equilibrio Th1/Th2 ante las situaciones de tensión, en los individuos con un sistema de estrés normorreactivo, es necesario conocer que tanto los corticoesteroides como la adrenalina poseen un efecto supresor sobre los linfocitos Th1, induciendo una inmunodesviación hacia el patrón Th2 de citocinas. Estas hormonas de estrés determinan, por lo tanto, una disminución de las citocinas IL-2, IFN- γ y TNF- α mientras que IL-4, IL-10 e IL-13 se ven incrementadas. De ahí que la inmunidad celular está en cierto grado disminuida y la inmunidad humoral favorecida en los individuos con un sistema de estrés normorreactivo (Fig.12).

El sistema inmune, al ser integrador, participa tanto en la adaptación periférica como en la central, por su cohesión funcional con los sistemas nervioso y endocrino. El control recíproco entre ellos es imprescindible para la regulación mutua ante situaciones tensionantes. El comportamiento en la enfermedad es un ejemplo de ello cuando de estresores inflamatorios se trata.

En cuanto a la adaptación periférica, la preparación del organismo para solucionar posibles traumatismos, heridas e infecciones ulteriores es necesaria; en tal sentido, el papel de defensa del sistema inmune desempeña una función esencial. Los cambios que ocurren en él, se unen a los conductuales, endocrino-metabólicos y cardiovasculares para caracterizar la “respuesta al estrés” en sus manifestaciones esenciales (Fig.13).

SISTEMA DE ESTRÉS

La base material, orgánica, de la respuesta al estrés la constituyen conjuntos de órganos, tejidos y células, así como sus correspondientes secreciones moleculares integradas. De éstos pueden destacarse cuatro (Fig. 14) como sus componentes mayores:

1. Sistema nervioso simpático (SNS).
2. Eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA).
3. Eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG).
4. Sistema inmune.

Los dos primeros (SNS y HPA) son reconocidos clásicamente como los principales sistemas que se destacan en la respuesta al estrés agudo por la inmediatez de su acción. El tercero (HPG), también es un componente mayor del sistema de respuesta al estrés, por el papel regulador que desempeñan las hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos y progesterona) en relación, sobre todo, con la respuesta inmune. La acción unas veces estimulante y otras inhibitoria de las hormonas sexuales sobre dicha respuesta, ora sinérgica, ora antagónica, con respecto a los corticoesteroides, será enfocada más adelante. El sistema inmune, por su papel regulador central

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

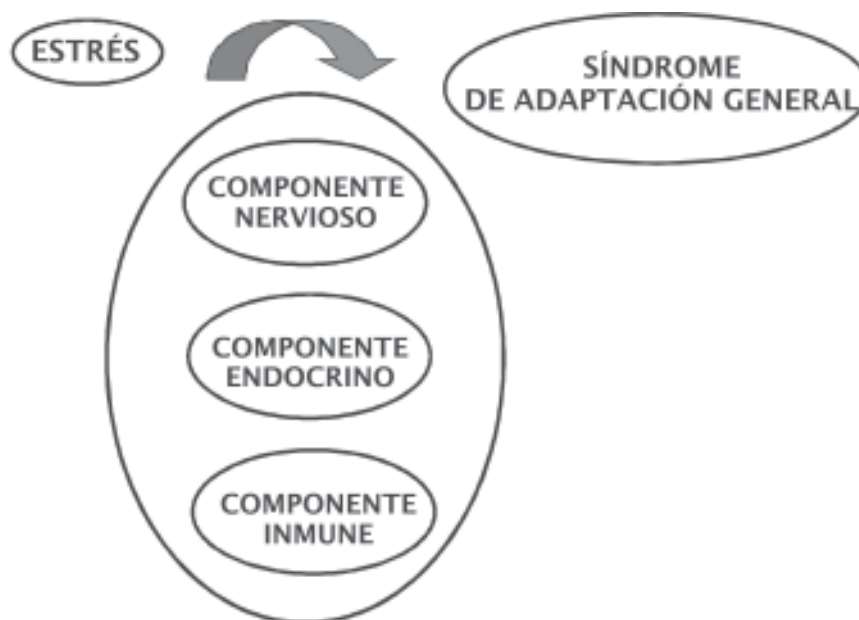


Fig. 10. Componente inmune como integrante adicional al Síndrome de Adaptación General de Selye.



Fig. 11. Reajustes inmunológicos, de la conducta y metabólico-energéticos en el Síndrome General de Adaptación de Selye.

PRIMERA PARTE



Fig. 12. Efectos sobre el equilibrio del sistema inmune de las hormonas de estrés (corticoesteroides y adrenalina). Immunodesviación Th1 → Th2.

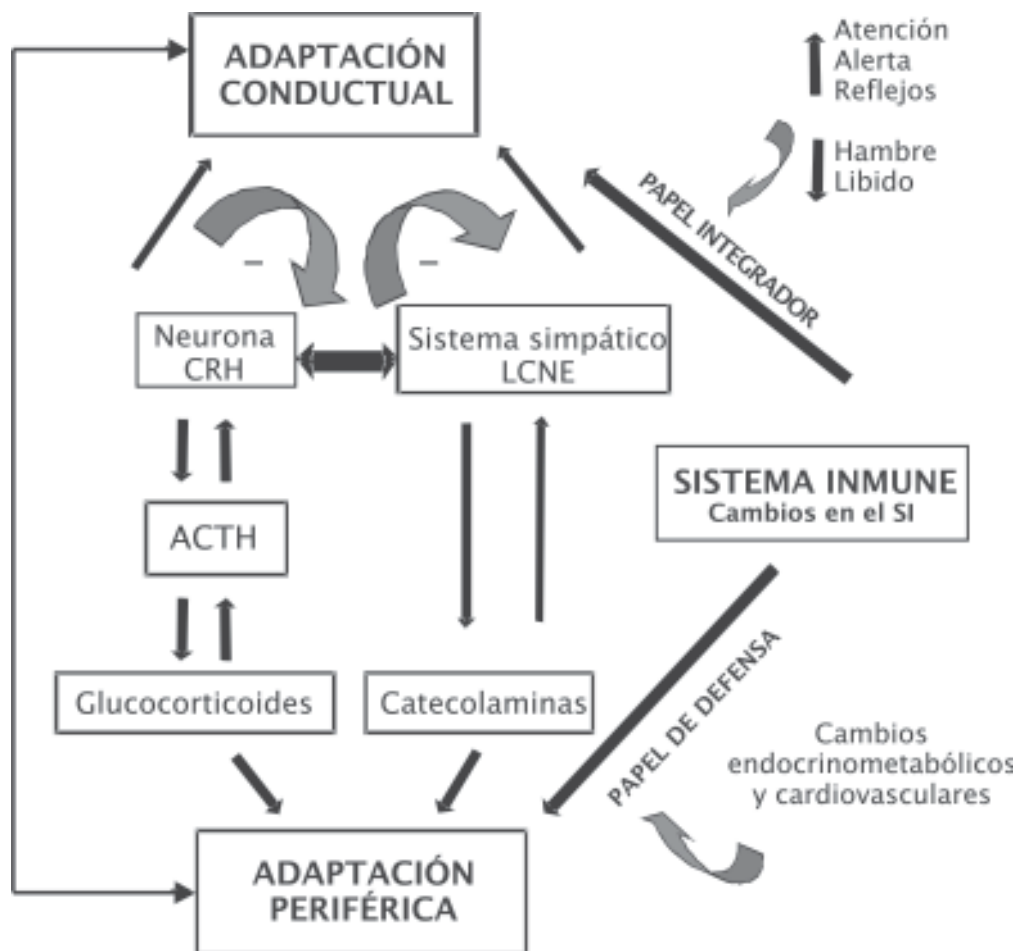


Fig. 13. Participación del sistema inmune en la adaptación conductual (papel integrador) y periférica (papel de defensa) junto con los sistemas nervioso y endocrino en el Síndrome General de Adaptación de Selye.

PRIMERA PARTE

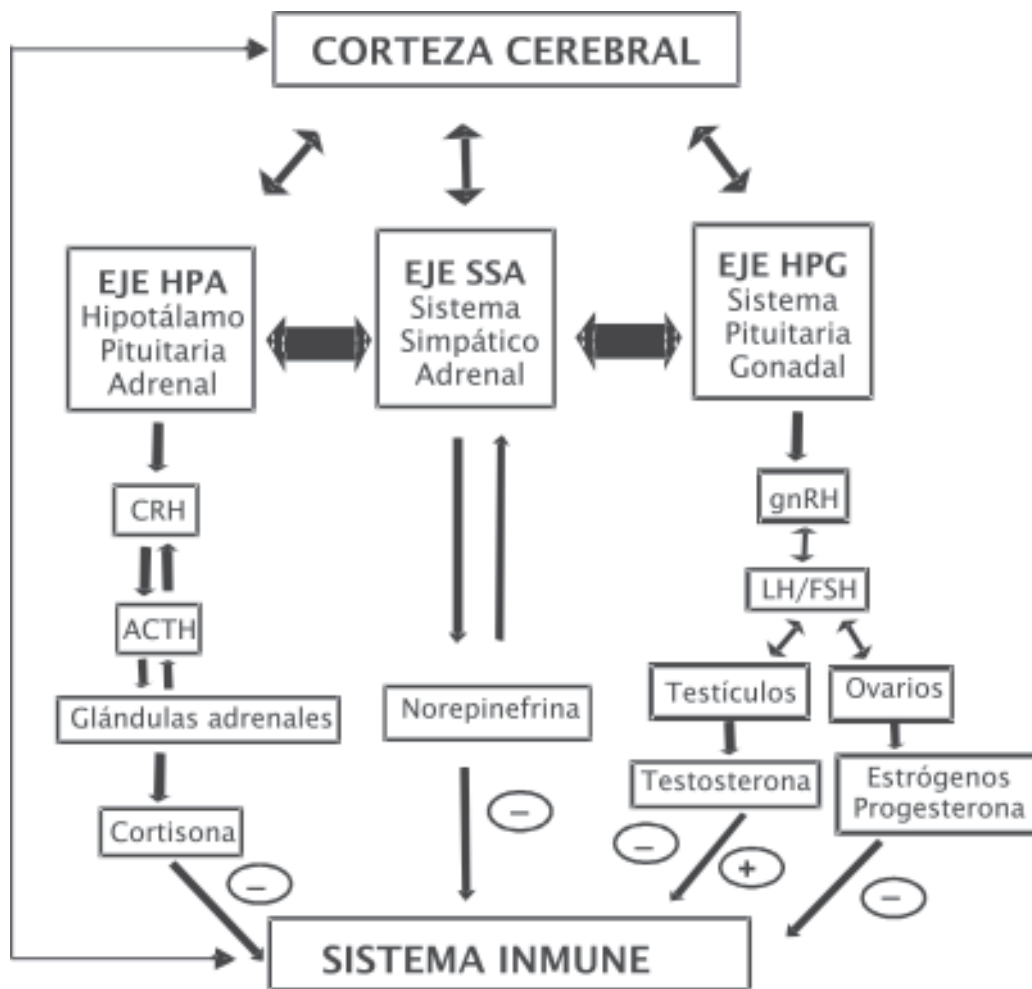


Fig. 14. El sistema de estrés y sus componentes.

del sistema neuroendocrino y de la preparación periférica para la defensa frente a posibles consecuencias de los estresores, no puede ser soslayado al considerar los sistemas de estrés.

Sistema nervioso simpático (SNS) y eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA)

Los principales efectores de la respuesta al estrés agudo son los sistemas CRH y locus coeruleus-norepinefrina (LC-NE) pertenecientes al sistema nervioso central. La CRH, neurohormona inductora de la secreción de ACTH, es el más importante estímulo hipotalámico del eje pituitaria-adrenal. La secreción de glucocorticoides (GC) por las glándulas suprarrenales será el resultado final de esta cadena de estimulaciones-secreciones (CRH-ACTH-GC).

El papel de la CRH no se resume a los eventos señalados, de connotación periférica. En dosis moderadas acciona directamente sobre los centros nerviosos superiores y pone en marcha una serie de respuestas fisiológicas y conductuales de importancia adaptativa ante situaciones estresantes. La neurohormona CRH determina, entre otras, las acciones siguientes:

1. Activación del eje pituitaria-adrenal.
2. Activación del eje simpático del sistema nervioso.
3. Anorexia.
4. Decremento de la libido.
5. Cambios en la actividad motora del individuo.
6. Es ansiogénica a dosis elevadas y puede determinar respuestas de miedo.

El sistema locus coeruleus-norepinefrina representa la mayor concentración de células noradrenérgicas, productoras de catecolaminas en el cerebro. Una densa red de axones parten de estas células hacia distintas regiones del cerebro (hipotálamo, sistema límbico, hipocampus y corteza cerebral). La estimulación del locus coeruleus genera ansiedad, hipervigilancia e inhibición de la conducta exploradora en primates. Entre los sistemas CRH y LC-NE existen interrelaciones recíprocas de refuerzo funcional en ambas direcciones.

Otras sustancias excitan o inhiben los sistemas CRH y LC-NE:

1. Las propias sustancias que producen (CRH y norepinefrina) los inhiben específicamente en retroalimentación.
2. La serotonina y la acetilcolina excitan a las neuronas CRH y también al locus coeruleus
3. Los glucocorticoides, el ácido gamma-aminobutírico y la ACTH inhiben tanto a las neuronas CRH como al LC-NE.

Es evidente que este complejo dispositivo donde los sistemas nervioso y endocrino entremezclan sus funciones, dota a los animales superiores de recursos especiales para hacer frente a los retos de la naturaleza, y en el caso particular del hombre, a los de calidad distinta impuestos por la sociedad.

PRIMERA PARTE

Los estresores físicos y psicológicos (emocionales) fueron inicialmente considerados como los más importantes inductores de la respuesta al estrés. Hoy se sabe que las citocinas, y otros mediadores humorales de la inflamación, son también potentes activadores de esta respuesta. Surge así el concepto de estresores inflamatorios.

Muchos factores que inciden en la vida fetal pueden afectar el desarrollo de las respuestas inmunes en animales, y el estrés puede ser uno de ellos. La exposición de monos Rhesus durante la vida fetal a altos niveles de corticoides puede tener un prolongado efecto en las respuestas inmunes, que se manifiestan tanto en el posparto como en años juveniles. Algo similar ocurre en los seres humanos cuando las mujeres en estado de gravidez se enfrentan a situaciones que generan ansiedad-estrés.

Eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG)

Este eje tiene como elemento inicial a una neurohormona la GnRH o estimulante de la secreción de gonadotropinas, que es producida en el hipotálamo y actúa sobre la glándula hipófisis o pituitaria induciendo la secreción de gonadotropinas, especialmente folículo estimulante (FHS) y lúteo estimulante (LH). Estas hormonas, a su vez, accionan sobre las gónadas y las inducen a producir hormonas sexuales: estrógenos, progesterona y testosterona, que además de sus funciones particulares relacionadas con la esfera sexual, poseen un probado carácter inmunorregulador, lo que las vincula a otro importante factor de la respuesta al estrés: el sistema inmune.

Las acciones inmunorreguladoras de las hormonas sexuales son:

1. Los estrógenos poseen un papel inmunoestimulante, tanto celular como humoral.
2. Los andrógenos actúan como factores inmunosupresores.
3. La progesterona posee un papel antagónico a los estrógenos y se comporta como un elemento inmunosupresor (Fig.15). Asimismo, actúan contradictoriamente en la regulación de la respuesta inmune, en general, y en las situaciones de estrés, en particular.

RESPUESTA INMUNE		
EFECTO INMUNOMODULADOR DE HORMONAS SEXUALES		
	EN GENERAL	RESPUESTAS
Andrógenos	Suprimen	Th1 y Th2
Estrógenos	Incrementan	Th1 (a bajas dosis) Th2 (a altas dosis)

Fig. 15. Efecto inmunomodulador de las hormonas sexuales.

Sistema inmune

El sistema inmune participa tanto en los procesos de adaptación periférica como en aquellos concernientes a la adaptación conductual o central, en situaciones de estrés. En ambos casos, a través de la íntima relación recíproca funcional de los sistemas inmune y neuroendocrino.

En relación con la adaptación periférica, durante situaciones de estrés, se produce una migración y recirculación de células leucocitarias, en general, así como de linfocitos y monocitos, en particular. Este proceso preparatorio de redistribución leucocitaria y de reagrupamiento en determinados tejidos y zonas del organismo, sobre todo en la piel y en sus ganglios de drenaje, en caso de heridas u otras noxas, posibilita la concentración de estas células, especialmente en los sitios traumatizados o agredidos. Estos mecanismos son un importante factor adaptativo en la protección del individuo lesionado (en forma preventiva) contra las consecuencias posibles de toda agresión, heridas e infecciones ulteriores, y funcionan a dos niveles fundamentales:

1. **Nivel central:** por medio de las vías centrales el sistema neuroendocrino controla la migración leucocitaria, desde el sistema cardiovascular al espacio intersticial y de allí al sistema vascular linfático, para drenar de nuevo en el cardiovascular. Los sistemas nervioso autónomo y endocrino, participan de manera activa en estos reajustes circulatorios de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, monocitos y otros elementos sanguíneos, como las plaquetas. La dilatación y contracción de esfínteres pre y pos vénulas poscapilares, respectivamente, enlentece la circulación a ese nivel e incrementa las colisiones entre los leucocitos, y entre éstos y la pared del vaso sanguíneo. Es en la pared endotelial de estas vénulas poscapilares donde se lleva a cabo el proceso de trasmigración de la circulación sanguínea a los espacios intersticiales.

PRIMERA PARTE

2. Nivel local, en las venas poscapilares: el proceso de trasmigración está influido por factores de índole mecánica y hormonal. El enlentecimiento de la circulación local en las vénulas poscapilares aumenta las posibilidades de choque de los leucocitos con los endotelios vasculares a ese nivel, y se crean las condiciones propicias para el rodamiento (*rolling*) y posterior detención (*arrest*) de éstos y de su trasmigración al espacio extracelular, a través de los espacios intercelulares endoteliales. Estos procesos se llevan a cabo mediante un incremento, tanto en la membrana celular leucocitaria como en los endotelios vasculares, de las denominadas moléculas de adhesión, que posibilitan el proceso de unión a los endotelios y de trasmigración leucocitaria. El incremento de la expresión de moléculas de adhesión, constitucionalmente presentes en las membranas celulares leucocitarias y en los endotelios vasculares venulares, y la expresión *de novo* de otras, por lo general ausentes, está determinado por citocinas, hormonas y neurotransmisores, sobre todo producidos por los sistemas inmune, endocrino y nervioso en situaciones estresantes. Las principales moléculas de adhesión que participan en estos eventos son:

- a) Por parte de los leucocitos y especialmente de los linfocitos: integrinas (alfa 1 beta 2, alfa 4 beta 2, alfa 4 beta 7) y selectinas (L-selectina).
- b) Por parte de las células endoteliales: los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, VCAM-2), adhesinas (Gly-CAM-1, MAD-CAM-1) y selectinas (E y P).

En los procesos inflamatorios ya establecidos, tanto las células migratorias como las residentes permanentes o propias del tejido inflamado, participan de manera activa en este proceso. Ellas son capaces de producir localmente, ante los estímulos recíprocos, citoquinas (pro y antiinflamatorias), quimoquinas, factores de crecimiento, hormonas esteroideas y neurotransmisores, y a la vez, mediante la expresión de receptores de membrana específicos para estas moléculas, ser estimuladas o inhibidas por dichas moléculas. Los cambios fenotípicos generados en estas células posibilitan tales eventos. Las células residentes permanentes del tejido inflamado ya no se comportan, como se consideraba hasta hace una década, como simples “testigos inocentes”, sino como “participantes activos” del proceso inflamatorio. Tanto los factores endocrinos como paracrinos y autocrinos están involucrados en estos complejos fenómenos de participación multicelular.

Christopher, L. *et al.* y Gabriela R. Lubach consideran que el medio ambiente uterino tiene un papel crítico en la ontogenia normal de muchos sistemas. A consecuencia de los disturbios ocurridos durante la vida prenatal puede producirse una afectación de la trayectoria de la maduración del embrión-feto, y algunas veces causan alteraciones crónicas que influyen en la salud posparto. En un resumen de una serie de estudios sobre monos Rhesus se han obtenido pruebas que fundamentan esta afirmación. Alteraciones psicológicas o la estimulación farmacológica del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal de la hembra grávida afecta el desarrollo

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

neurológico del infante: los monos presentan reflejos neuromotores inmaduros al nacer, una mayor emocionalidad durante el primer año de vida e hipocampos menores cuando jóvenes. La respuesta inmune de los infantes también fue afectada, al reducirse la proliferación linfocitaria, la actividad de las células NK y la producción de citocinas. Diferentes vías se vieron implicadas en estos fenómenos, incluidas las de transferencia de hormonas y nutrientes a través de la placenta, así como una respuesta distinta del mono infante a la alimentación.

Por ejemplo, los tipos beneficiosos de flora que son normales en el tracto gastrointestinal se redujeron, lo que se asoció a un mayor riesgo de infecciones entéricas. Los hallazgos reportados indican que los eventos que se presentan durante la vida fetal, pueden influir persistentemente en la fisiología después del nacimiento y desviar el balance desde la salud a la enfermedad.

Bla, R. H. *et al.* refieren que: Una asociación bien demostrada existe entre el estado de ánimo antenatal de la madre y la conducta del feto, observada por ultrasonido desde las semanas 27 y 28 en adelante. Más aún, en 14 estudios prospectivos independientes se ha demostrado una vinculación entre los estados de ansiedad-estrés antenatal de la madre y problemas cognitivos, conductuales y emocionales del niño. Estas asociaciones persisten generalmente después de controlar otros parámetros como el estado de ánimo posnatal de la madre y otros factores confusos relevantes, que actúan tanto en el período pre como posnatal. Aunque algunas inconsistencias persisten, en general los resultados sirven para establecer una hipótesis basada en “la programación del desarrollo fetal”. Diferentes edades gestacionales han sido reportadas como vulnerables para que se produzca un efecto a largo plazo del estado antenatal de ansiedad-estrés, y diferentes mecanismos actúan sobre esta programación en estadios distintos. Entre estos se destaca el atribuido al cortisol, que cruza la barrera placentaria y afecta al feto provocándole disturbios en sus procesos de desarrollo.

El desarrollo del eje HPA, del sistema límbico y de la corteza prefrontal, probablemente se ven afectados por la ansiedad-estrés antenatal sufridos por la madre. La magnitud de los efectos a largo plazo sobre el desarrollo fetal son de gran importancia, razón por la que deben ser garantizados los programas para reducir dicho estrés en la gravidez”

CAPÍTULO 4

Síndrome General de Adaptación y los reajustes de la respuesta inmune en el estrés.

En el presente capítulo se exponen los reajustes de la respuesta inmune en el estrés, incorporados al Síndrome General de Adaptación de Selye. Se describen las características generales de la respuesta inmune en el estrés agudo, que en general son las siguientes: los cambios de la respuesta inmune son preparatorios e inmunopotenciadores; la redistribución de células inmunitarias en el organismo; la acción de las hormonas de estrés inducen cambios en números absolutos y relativas proporciones de leucocitos en sangre que afectan a diferentes poblaciones linfocitarias; la inmunidad innata y la adquirida, así como la mediada por células y la inmunidad humoral son potenciadas. Se caracteriza la respuesta inmune en el estrés crónico, y se destacan los efectos inmunosupresores de éste, especialmente sobre: la hipersensibilidad retardada (celular); la producción de anticuerpos (humoral) y la actividad de macrófagos y NK. El espectro del estrés se aborda como una continuidad entre el agudo y el crónico, con diversos matices intermedios. Se desarrolla el concepto de resiliencia o elasticidad propio de cada sujeto para amortiguar los efectos del estrés. Se analiza la influencia de la personalidad en las características de la respuesta inmune individual al estrés. Se subraya el carácter contradictorio del estrés sobre la respuesta inmune en diferentes enfermedades.

Los cambios que se producen en la respuesta inmune en situaciones de estrés agudo son preparatorios y pueden calificarse de inmunopotenciadores. Ellos acondicionan al organismo para hacer frente a las posibles consecuencias traumáticas que pueden conllevar las situaciones de peligro, por ejemplo, los ataques de depredadores. No basta sólo pelear o huir, es necesario que el organismo se prepare adecuadamente para solucionar posibles traumatismos físicos, heridas e infecciones ulteriores. Estos recursos forman parte, también, del proceso adaptativo y de su culminación satisfactoria.

RESPUESTA INMUNE EN EL ESTRÉS AGUDO

De acuerdo con lo expuesto antes puede considerarse al estrés agudo:

Un mecanismo adaptativo, psicofisiológico, necesario para la supervivencia, que se encamina a obtener consecuencias saludables o promotoras de salud.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

Los efectos inmunoestimulantes del estrés agudo son:

1. La modulación de la distribución de células inmunitarias en el organismo permite garantizar que éstas se encuentren en el sitio y momento correctos para responder a un reto inmunitario posible (ataque por depredadores, invasiones de gérmenes patógenos y otros disturbios). Esta posibilidad puede facilitar la vigilancia inmunológica y la preparación para combatir retos potenciales o reales.
2. Las hormonas de estrés (catecolaminas y glucocorticoides) inducen importantes cambios en los números absolutos y en las relativas proporciones de los leucocitos sanguíneos. Esto expresa el estado de distribución de los leucocitos en el cuerpo, pero también el grado de activación del sistema inmune. En los primeros 30 minutos de acción del estresor se producen cambios contradictorios, como el incremento de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos sanguíneos.
3. Las referidas disminuciones de los linfocitos sanguíneos afectan a los linfocitos T helper, linfocitos citotóxicos, linfocitos B y células NK. También los monocitos sufren un decremento cuantitativo. Estas rápidas disminuciones son significativas (40-70% por debajo de la línea de base). Las variaciones señaladas se revierten con rapidez en las tres primeras horas después que cesa el estrés. Pudiera pensarse que esta disminución en los linfocitos y monocitos sanguíneos es incompatible con el efecto inmunoestimulante del estrés agudo. Sin embargo, como se verá a continuación, no es así.
4. La disminución de los linfocitos sanguíneos que se producen en los 30 minutos iniciales de la situación de estrés representa en verdad una respuesta adaptativa, al “redireccionar o redistribuir” estas células en un sentido más útil, según las necesidades que la nueva situación estresante puede determinar. Metafóricamente, lo antes planteado pudiera expresarse de la manera siguiente:

La respuesta inmune ante el estrés agudo hace salir a los “soldados” del organismo (leucocitos) de sus “barracas” (bazo y médula ósea) y los conduce a través de las calles (vasos sanguíneos y linfáticos) para tomar posiciones de combate en las trincheras de primera línea (piel, tracto gastrointestinal y urinario, pulmones, hígado y ganglios linfáticos) en preparación contra posibles invasiones microbianas.

Las hormonas de estrés tienen también la capacidad de dotar a estos soldados de un equipamiento más adecuado, que se evidencia en una mejor presentación antigénica y una mayor producción de anticuerpos.

Aspectos de la respuesta inmune que son potenciados en el estrés agudo

Inmunidad innata y adquirida

Existe amplia evidencia de que el estrés agudo puede incrementar, significativamente, tanto la inmunidad innata como la adquirida. Es conocido

PRIMERA PARTE

el importante papel que desempeñan los neutrófilos en las respuestas inflamatorias agudas. Su paso rápido a la circulación sanguínea, desde los sitios normales de almacenamiento (bazo, médula ósea, ganglios, y otros) hacia las zonas de posible agresión, resultan acciones preventivas. A ello se suma la redistribución y activación de otras células de la serie blanca (monocitos, linfocitos T y B, células NK, entre otras). También se incrementa la capacidad de fagocitosis de los macrófagos, el procesamiento de los antígenos y la posterior presentación de éstos, lo que facilita la respuesta inmune adaptativa o adquirida.

Inmunidad mediada por células

La redistribución leucocitaria, incluidos los linfocitos T, al incrementar la concentración de estas últimas células en determinados sitios estratégicos, potencia las reacciones de hipersensibilidad retardada, que están mediadas por los linfocitos T. Ello sucede en la experimentación animal (ratones, hámsteres, ardillas y monos), pero algo similar sucede en humanos. Es interesante señalar que este incremento ha sido observado mantenidamente hasta 9 meses después de la exposición inicial al estrés agudo; ello demuestra que induce un aumento de larga duración al quedar grabado en la memoria inmunológica correspondiente a este tipo de sensibilidad, frente a diferentes antígenos utilizados.

Inmunidad humoral

El estrés agudo favorece la inmunidad humoral a distintos antígenos. Esto se comprueba al estimular animales estresados y no estresados (ratas) con antígenos KLH. En los primeros, junto con la proliferación de los esplenocitos y la hipersensibilidad retardada aumentados, se observa un incremento del título de anticuerpos IgG anti-KLH. También, cuando se somete a estrés a los animales previamente inmunizados, ocurre un significativo incremento de las respuestas humorales secundarias. Otros ejemplos de esta acción estimulante del estrés agudo sobre la respuesta inmune humoral son los siguientes:

- El estrés agudo por frío, acelera la eliminación de antígenos extraños en el ratón.
- Los títulos de anticuerpos en ratas, ratones y cerdos se ven incrementados por diferentes estresores.
- Los glucocorticoides favorecen la desviación Th2.
- Dosis fisiológicas de glucocorticoides incrementan la producción de inmunoglobulinas ante la estimulación por mitógenos y por IL-4 de linfocitos humanos en cultivo.
- Otros experimentos demuestran que la administración *in vitro* de hormonas de estrés a células inmunitarias en cultivo incrementa diferentes aspectos de la respuesta inmune, por ejemplo:
 - La administración de glucocorticoides incrementa la producción por los macrófagos de óxido nítrico, IL-1 beta y factor de necrosis tumoral alfa.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

- El estrés agudo induce la producción de proteínas de fase aguda.

En conclusión, puede afirmarse que el estrés agudo o la exposición aguda a concentraciones fisiológicas de hormonas de estrés, potencia tanto la respuesta inmune innata como la adquirida de una manera significativa. No ocurre lo mismo en el estrés crónico.

RESPUESTA INMUNE EN EL ESTRÉS CRÓNICO

El estrés crónico tiene efectos inmunosupresores sobre diferentes parámetros de la respuesta inmune, tanto en animales como en el hombre; a saber son:

1. En la respuesta inmune innata, suprime:
 - a) La movilización de leucocitos desde la sangre a otros compartimientos del cuerpo.
 - b) La actividad antimicrobiana de los macrófagos.
 - c) La proliferación de leucocitos.
 - d) La actividad NK.
2. En la respuesta inmune adquirida, disminuye:
 - a) La hipersensibilidad retardada.
 - b) La actividad antiviral específica de células T y de células NK.
 - c) La producción de anticuerpos (Fig. 16).

EL ESPECTRO DEL ESTRÉS

No existen barreras infranqueables entre el estrés agudo y el crónico. Las expresiones de la respuesta inmune en ambas situaciones forman un *continuum*, con diferentes matices intermedios. El estrés agudo se caracteriza por su rápida respuesta y la veloz recuperación de los parámetros alterados, tanto físicos como psíquicos. Su corta duración puede resultar una estimulación y preparación de la respuesta inmune para la defensa de la integridad orgánica y psíquica del individuo. Por el contrario, el estrés crónico, en el otro lado del espectro, se caracteriza porque la respuesta orgánica (y psíquica) al estresor persiste por un tiempo más o menos prolongado después que éste ha desaparecido.

Una situación similar se establece en la respuesta (mantenida) a la acción prolongada o repetida con frecuencia de estresores externos o internos. Esta carga duradera puede originar una inmunosupresión deletérea para el individuo, ocasionada, entre otros factores, por la disrupción del ritmo circadiano de los glucocorticoides. Cada individuo, ante tales situaciones, reaccionará de manera propia y diferente.

Existen numerosos factores que inciden en esta respuesta diferencial:

1. **Factores genéticos:**

PRIMERA PARTE

- a) Genes que codifican estructuras (y funciones) del sistema neuroendocrino, especialmente aquellas que componen el sistema de estrés.
 - b) Genes que codifican rasgos que influyen en la personalidad.
 - c) Genes que codifican estructuras (y funciones) del sistema inmune:
 - Genes de inmunorrespuesta del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA en el hombre).
 - Genes de inmunorrespuesta no asociados al sistema mayor de histocompatibilidad (aquellos que codifican los receptores de los linfocitos T, B, a las moléculas de adhesión, a las citocinas, las proteínas de fase aguda, entre otros elementos).
 - Otros genes y conjuntos de genes.
2. **Factores adquiridos:**
- a) La acción del medio ambiente natural sobre el individuo.
 - b) El aprendizaje histórico del individuo en un entorno social determinado, incluidas sus vivencias propias, especialmente las relacionadas a situaciones de estrés.
3. **Personalidad de cada individuo:** síntesis de los rasgos genéticos y los factores adquiridos.

RESILIENCIA O ELASTICIDAD

El complejo fenómeno que constituye el estrés, con sus polos agudo y crónico, posee un área intermedia donde la combinación de los factores antes mencionados conforma una situación de transición paulatina entre ambos polos. Esta zona, que los anglosajones denominan “resilience” (zona elástica), puede definirse de la forma siguiente:

Es la capacidad de los sistemas fisiológicos de posibilitar la supervivencia, por largos periodos de tiempo, bajo condiciones de reto en incremento.

Por ello el efecto del estrés sobre la respuesta inmune, tanto del agudo como del crónico no puede ser considerado esquemática y unilateralmente. Cada situación debe ser analizada de manera individual y la capacidad de cada sujeto para “amortiguar” la acción de los retos que impone la vida cotidiana, es esencial (Fig.17).

INFLUENCIA DE LA PERSONALIDAD EN LA RESPUESTA INMUNE EN EL ESTRÉS

La personalidad pudiera definirse como:

El conjunto de todas las características cognoscitivas, afectivas y conativas, asentadas, a su vez, en la unidad resultante de lo corporal y lo espiritual de cada individuo.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

Así, ello supone la capacidad de apreciar de manera crítica e independiente las situaciones que se presentan, de tomar decisiones ante ellas y de ponerlas en práctica. En la personalidad se mezclan lo genético y lo adquirido, lo biológico y lo social, por lo que tienen importancia en su conformación la madurez neurobiológica, las relaciones interpersonales y sociales en general, la cultura, las experiencias propias, el carácter y el temperamento de cada individuo. Todos estos factores van combinándose en el acontecer del desarrollo histórico-social de la vida y conforman la personalidad, que es única e irrepetible.

Basado en lo antes expuesto, distintos comportamientos ante situaciones tensionantes similares pueden ser explicados teniendo en cuenta la capacidad individual de respuesta y, en última instancia, la personalidad de cada sujeto. Individuos con una personalidad incluíble dentro de los controvertidos límites de la normalidad, con una buena capacidad de lucha frente a los retos que la vida impone cotidianamente, ante estresores semejantes su tendencia será la de presentar cambios psicofisiológicos no extremos, por lo general no dañinos para su salud, con recuperación rápida al desaparecer. Estos cambios favorecen una conducta apropiada, adaptativa, incluso, en ocasiones, transformadora de la situación original. En otras palabras, una personalidad equilibrada, con una buena capacidad de lucha frente a las adversidades, en general favorece “el eustrés”.

Sin embargo, en otros individuos, con una personalidad con tendencia a la depresión, la ansiedad y otros desequilibrios, que posean una capacidad de lucha disminuida frente a retos y adversidades, tienen mayores posibilidades de presentar una respuesta psicofisiológica que rebase los parámetros adecuados, lo que se convierte en un obstáculo para la adaptación requerida y útil a dicha situación de estrés. En este caso, “el distrés” será el resultado, con todas sus consecuencias conocidas, incluidas las afectaciones de la respuesta inmune.

Los cuatro componentes del sistema de estrés descritos se verán implicados en estos cambios psicofisiológicos, entre ellos el sistema inmune. De una manera más o menos directa, al utilizar diferentes vías, por lo general mancomunadas, la personalidad y particularmente la buena o mala capacidad de lucha frente a situaciones de tensión, influirá, entre otros parámetros, sobre la respuesta inmune. Al “aplastamiento psíquico” se unirá, entre otras alteraciones, la depresión más o menos significativa de la respuesta inmune. Diferentes evidencias clínicas pueden invocarse como expresión del vínculo personalidad-estrés-respuesta inmune. Un ejemplo claro de esta recíproca influencia son las diferentes consecuencias en los individuos afectados por situaciones de presión similares, ante las infecciones tuberculosas, el cáncer, las enfermedades alérgicas y autoinmunes.

Por último, es necesario tener en cuenta el papel contradictorio del estrés en situaciones clínicas distintas y el carácter individual de su influencia:

- El incremento de la respuesta inmune puede aumentar la resistencia a las infecciones y al cáncer, lo que es válido particularmente en el estrés agudo y el eustrés.

PRIMERA PARTE

ESTRÉS Y SISTEMA INMUNE

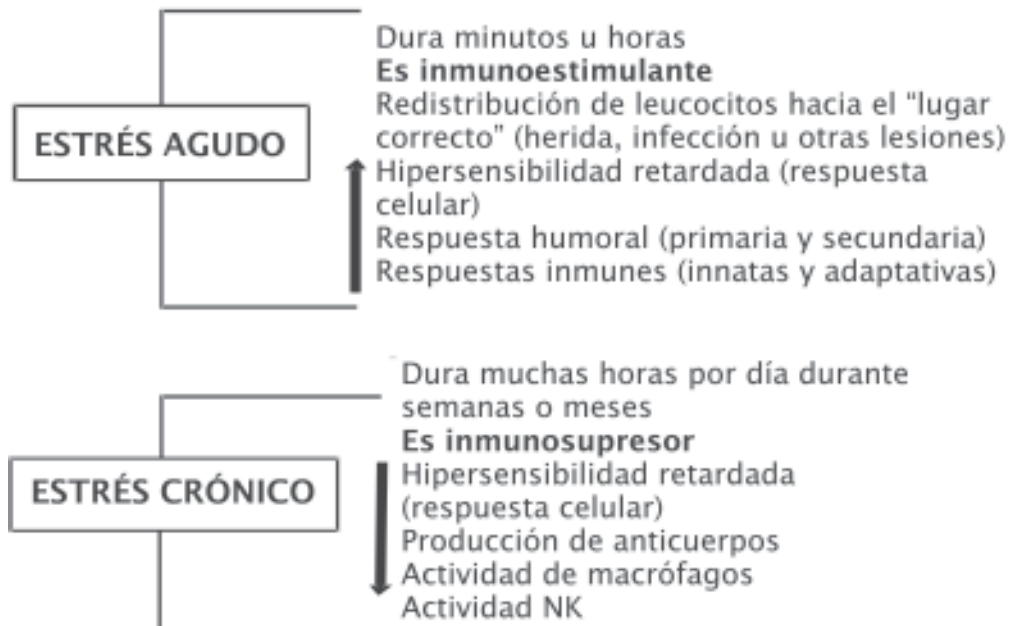


Fig. 16. Efectos del estrés agudo y crónico sobre el sistema inmune.

ESPECTRO DEL ESTRÉS



Fig.17. El espectro del estrés y la elasticidad o capacidad de adaptación del individuo.

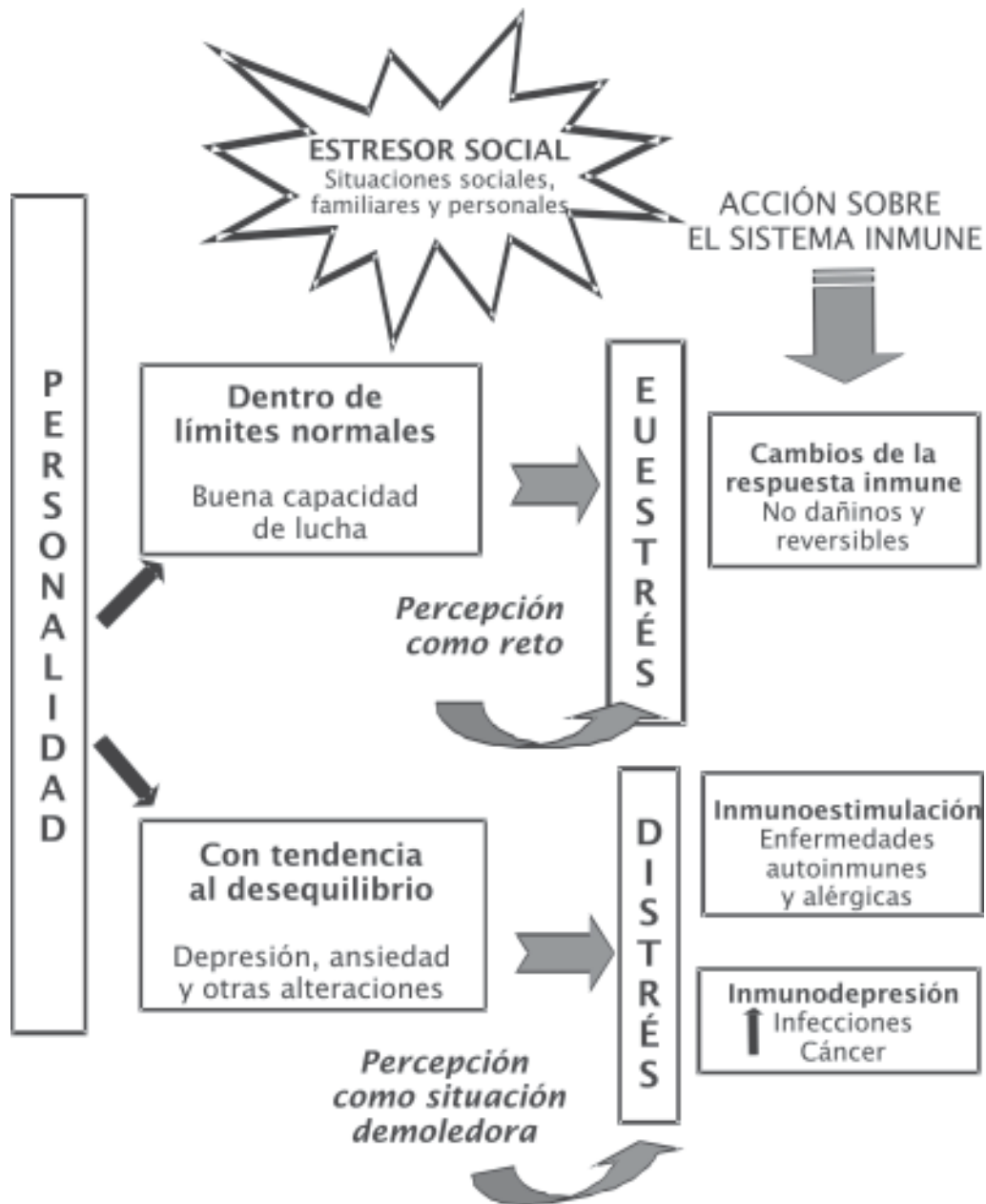


Fig. 18. Influencia de la personalidad en la respuesta inmune al estrés.

PRIMERA PARTE

- La potenciación de la respuesta inmune puede, sin embargo, exacerbar las enfermedades autoinmunes e inflamatorias.
- El estrés (crónico y distrés), cuando induce una supresión de la respuesta inmune, puede incrementar la susceptibilidad a las infecciones y al cáncer, pero puede posibilitar la mejoría de las enfermedades autoinmunes, alérgicas e inflamatorias.
- La manera de accionar el estrés en un individuo dado, dependerá de un conjunto de factores que inclinarán la balanza hacia la mejoría o el empeoramiento de la enfermedad que padezca (ver Fig.18).

BIBLIOGRAFÍA

- Annunziata P, Matera L. VII Conference of the Italian Neuroimmunology Group. Conference Report. J Neuroimmunol 1997; 75: 210-211.
- Arce S, Martínez A, Ustariz C, Alfonso JP, García A, Mena L, González Corona P, Ballester JM, Buch A, Morera LM. Compatibilidad HLA y raza: su influencia en la evolución clínica del trasplante renal en Cuba. Premio anual del Ministerio de Salud Pública al Mejor Trabajo Científico de 1978. Actualidad en Nefrol. Serie Información Temática 1980; 4(1): 3-80.
- Arce S. La Ciencia: algunos aspectos sociales contemporáneos y metodológicos generales de interés para el trabajador científico. Actualidades en Bioestadística. Serie Información Temática 1981; 2(1): 7-18.
- Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, Birch-Machin MA, Peters EM. Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. FASEB J. 2006 Jul; 20(9):1567-1569. Epub 2006 May 24.
- Arjptseu, FT. La materia como categoría filosófica. Editorial Grijalbo. México, D.F., 1962.
- Balschun D, Randolph A, Pitossi F, Schneider H, Rey A, Besedovsky HO. Hippocampal interleukin-1B gene expression during long term potentiation decay with age. Ann N.Y. Acad of Sci 2003; 992: 1-8.
- Becher B, Bechmann I, Greter M. Antigen presentation in autoimmunity and CNS inflammation: how T lymphocytes recognize the brain. J Mol Med. 2006 Jul; 84(7):532-543. Epub 2006 Jun 14.
- Berzi I, Bertok L, Chow DA. Natural immunity and neuroimmune host defense. Ann N.Y. Acad of Sci 2000; 917: 248-57.
- Blacr PH. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune mediators on the brain. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1994 :7-12.
- Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. Immunol Today 1994; 15(11): 504-511.
- Brines R. Neuroendocrine. Immunol Today 1994; 15(11): 503.
- Broxmeyer HE. Is interleukin 17, an inducible cytokine that stimulant player in a sea of other biomolecules? J. Exp. Med 1996; 183: 2411-2415.
- Carrier E.J, Patel,S. Hillard C.I. Endocannabinoids in neuroimmunology and stress. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2005 Dec; 4(6): 657-665.
- Cassiani-Ingoni R, Coksaygan T, Xue H, Reichert-Scriver SA, Wiendl H, Rao MS, Magnus T. Cytoplasmic translocation of Olig2 in adult glial progenitors marks the generation of reactive astrocytes following autoimmune inflammation. Exp Neurol. 2006 Jun 27 [Epub ahead of print].
- Chambers DA, Schavestein K. Mindful immunology: neuroimmunomodulation. Immunol Today 2002; 21(4): 168-169.
- Christoph W, Rupp F. Neuropilin-I: another neuronal molecule in the "immunological synapse". Nature Immunology 2002 May; 3(5): 418-419.
- Coe CHL, Lubach GR. Prenatal influences on neuroimmune set points in infancy. Ann N.Y. Acad of Sci 2000; 917:468-477.

PRIMERA PARTE

- Coffman RL, Von der Weid T. Multiple pathway for the maturation of T helper 2 (Th2) responses. *J Exp Med* 1997; 185: 373-375.
- Conti P, Kempuray D, Frydas S, Kandere K, Boucher W, Letourneau R, *et al.* IL-10 Subfamily members: IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. *Immunol Letters* 2003; 88: 171-174.
- Dardenne M, Savino W. Control of thymus physiology by peptidic hormones and neuropeptides. *Immunol Today* 1994; 15(11): 518-523.
- Darnell J, Lodish H, Baltimore D. *Molecular cell biology*. Scientific American Books 1986: 1-1192.
- Der-Avakian A, Bland ST, Schmid MJ, Watkins LR, Spencer RL, Maier SF. The role of glucocorticoids in the uncontrollable stress-induced potentiation of nucleus accumbens shell dopamine and conditioned place preference responses to morphine. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jun; 31(5):653-663. Epub 2006 Apr 3.
- Dhabhar FS. Acute stress enhances while chronic suppresses skin immunity. The role of stress hormones and Leukocyte trafficking. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 876-893.
- Dhabhar FS. Stress, leukocyte trafficking and the augmentation of skin immune function. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 205-217.
- Diccionario de filosofía. Editorial Progreso. Moscú, 1980.
- Downing J, Miyazawa JA. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000; 21(6): 281-289.
- Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 608-617.
- Editorial. The changing face of neuroimmunology and followers. *J Neuroimmunol* 1999; 97: 1-3.
- Engels, F. El papel del trabajo en la transformación del mono en hombre. Marx C y Engels F. *Obras escogidas*. Editorial Progreso. Moscú [s.a], pp.371-382.
- Engels, F. Introducción a la Dialéctica de la naturaleza. Marx C y Engels F. *Obras escogidas*. Editorial Progreso. Moscú [s.a], pp.354-370.
- Gais S, Hulleman P, Hallschmid M, Born J. Sleep-dependent surges in growth hormone do not contribute to sleep-dependent memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jul; 31(6):786-791. Epub 2006 Apr 18.
- García-Albea E, García-Albea J. Cerebro, Mente y síntoma. *Rev Neurol* 2006; 42(7): 439-443.
- Garfield E. The symbiosis of clinical practice and research: Joshua Lederberg on the interface of Science and Medicine. *Current Comments*. 1993; 21: 304-305.
- Geenen V, Brilot F. Role of the thymus in the development of tolerance and autoimmunity towards the neuroendocrine system. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 186-195.
- Goleman D. *Inteligencia emocional*. Ed. Kairós. Barcelona, España, 1996.
- Golstein DS. On the dialectic between molecular biology and interactive physiology: toward a new medical science. *Perspectives in Biology and Medicine*. 1997; 40(4): 505-515.
- Gorski DP y Tavantzis PV. *Lógica*. Imprenta Nacional de Cuba [s.a].
- Greer S. What's in a name neuroimmunomodulation or psychoneuroimmunology? *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917:568-574.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

- Hand GA, Phillips KD, Dudgeon WD, Skelton WD. Stress reduction as a means to enhance oral immunity in HIV-infected individuals. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2005 Sep-Oct; 16(5):58-63.
- Hick RW, Gruver AL, Ventevogel MS, Haynes BF, Sempowski GD. Leptin selectively augments thymopoiesis in leptin deficiency and lipopoly-saccharide-induced thymic atrophy. *J Immunol*. 2006 Jul 1; 177(1):169-176.
- Hofman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 1995; 16(7): 318-322.
- Hu W, Dehmel T, Pirhonen J, Hartung HP, Kieseier BC. Interleukin 23 in acute inflammatory demyelination of the peripheral nerve. *Arch Neurol*. 2006 Jun; 63(6):858-864.
- Inslicht SS, Marmar CR, Neylan TC, Metzler TJ, Hart SL, Otte C, McCaslin SE, Larkin GL, Hyman KB, Baum A. Increased cortisol in women with intimate partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Aug; 31(7):825-838. Epub 2006 May 23.
- Jawer M. Psychosomatic plasticity: An "emergent property" of personality research? *Explore (NY)*. 2006 Mar; 2(2):115-121.
- Kedroz BM. Clasificación de las ciencias. Engels y sus predecesores. Editorial de Ciencias Sociales, Ciudad de La Habana, 1974.
- Khansari DN, Murgo AJ, Fatty R. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990; 11(5): 170-175.
- Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine. 40 years in immunology. *Ann Reviews Immunol* 2005; 23: 1-21.
- Kotim AP, Sanders VM. Norepinephrine: messenger from the brain to the immune system. *Immunol Today* 2000; 21 (11): 539-542.
- Kriegsfeld LJ, Silver R. The regulation of neuroendocrine function: timing is everything. *Hormones and Behavior* 2006; 49: 557-574.
- Kuzendorf U, Bulfone-Paus H, Bulfone-Paus S. The Th1-Th2 paradigm in 1998: Law of nature or rule with exceptions. *Nephrol Dial Transp* 1998; 13: 2445-2448.
- Lang K, Entschladen F, Weidt C, Zaenker KS. Tumor immune escape mechanisms: impact of neuroendocrine system. *Cancer Immunol Immunother* 2006 Jul; 55(7): 749-760. Epub 2006 Jan 25.
- Langrisle CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefit R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunological Reviews* 2004; 202: 96-105.
- Lederberg J. The Interface of Science and Medicine. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. 1992; 59(5): 380.
- Levite M. Nervous immunity: neurotransmitters, extracellular and T cell function. *Trends Immunol* 2001; 22(1): 2-5.
- Nerv-driven immunity the direct effects of neurotransmitters on T cell Function. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 307-321.
- Liew FY, McInnes IB. Role of Interleukin 15 and Interleukin 18 in inflammatory response. *Ann Reviews* 2002; 61 (suppl 2): 100-102.
- Llop A, Arce S. La revolución científico-técnica en el campo de la Salud Pública. *Revista Cubana de Administración de Salud* 1977 Julio-septiembre; 3(3): 259-263.
- Lutgendorf S, Constanzo E. Psychoneuroimmunology and health psychology and

PRIMERA PARTE

- integrative model. *Brain Behaviour and Immunity*. Elsevier Science (USA) 2003: on line, www.sciencedirect.com.
- Marchetti B, Gallo F, Tirolo ZC, Testa N, Caniglia S, Morale MC. Gender. Neuroendocrine-immune interaction glial plasticity. Role of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 678-709.
- Maroder M, Bellavia D, Vacua A, Felli MP, Screpanti I. The thymus at the Crossroad of neuroimmune interactions. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917:741-747.
- Martens H, Goxe B, Geenen V. The thymic repertoire of neuroendocrine self antigens: physiological implications in T cell life and death. *Immunol Today* 1996; 17(7): 312-316.
- Marx C. Tesis sobre Feuerbach. Marx C y Engels F. Obras escogidas. Editorial Progreso, Moscú [s.a].
- Mc Cann SM, Kimura M, Karanth M, Yu WH, Mastronardi C.A, Rettori V. The mechanic of action of cytokines to controls the release of hipotalamic and pituitary hormones in infeccion. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 4-18.
- Meguid El Nahas A. Plasticity of kidney cells: role in kidney remodelling and scarring. *Kidney International* 2003; 64: 1553-1563.
- Mentlein R, Kendall MD. The brain and thymus have much in common: a functional analysis of their microenviroments. *Immunol Today* 2000; 21(3): 133-140.
- Michael AJ. Invited commentary. Molecular epidemiology: Newpathway or new travelling companion? *American Journal of Epidemiology*. 1994; 140(1): 2-11.
- Miul'berg AA, Grishina TV. Cytokines as mediators of neuroimmune interactions. *Usp Fiziol Nauk*. 2006 Jan-Mar; 37(1):18-27.
- Moles A, Bartolomucci A, Garbugino L, Conti R, Caprioli A, Coccurello R, Rizzi R, Ciani B, D'Amato FR. Psychosocial stress affects energy balance in mice: modulation by social status. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jun; 31(5): 623-33. Epub 2006 Apr 17.
- Moreno Rodríguez MA. El arte y la ciencia del diagnóstico médico. Principios seculares y problemas actuales. Editorial Científico-Técnica. Ciudad de La Habana, 2001.
- Mosmann TR, Cherwinsky HM, Bond MW. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-146.
- Never PJ, Liege S. Mechanisms of behavioral and neuroendocrine effects of interleukin-1 in mice. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 175-185.
- Niesturj MF. El origen del hombre. Editorial MIR. Moscú, 1984.
- Noronha IL, Niemir Z, Stein H. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transp* 1995; 10: 775-786.
- Ottaway CA, Husband AJ. The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol Today* 1994; 15(11): 511-517.
- Otten U, Marz P, Heese K, Hock C, Kunz D, Rose-John S. Cytoquines and neurotrophins interacts in normal and diseases states. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 322-330.

GENERALIDADES. ASPECTOS INMUNOFISIOLÓGICOS E INMUNOPATOLÓGICOS

- Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24(8): 444-448.
- Parslow TG, Stites D, Terr AL, Imboden JB. *Medical immunology*. Tenth edition. Lange Medical Books, Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. USA, 2001.
- Patz MD, Day HE, Burow A, Campeau S. Modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis by caffeine. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 May; 31(4):493-500. Epub 2006 Jan 4.
- Pérez Lache NM. El método neurodinámico estesiométrico en el diagnóstico funcional de la corteza cerebral. Editorial CIMEQ. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Ciudad de La Habana, 2004.
- Pestka S, Krause CH D, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Ann Reviews Immunol* 2004; 22: 929-979.
- Refojo D, Liberman AC, Diancomini D, Carbia Nagashima A, Graciarena M, Echenique C, Paez Pereda M, Stalla G, Holsboer F, Arzt E. Integrating systemic information at the molecular level. Cross talk between steroid receptors and cytokine signalling on different target cells. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 196-204.
- Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Xian tan D. Melatonin and its Relation to the immune system and inflammation. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 376-386.
- Roberts JE. Light and immunomodulation. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 435-445.
- Rook G, Lightman SL, Heijnen CJ. Can nerve damage disrupt neuroendocrine immune homeostasis? Leprosy as a case in point. *Trends Immunol* 2002; 23(1): 18-22.
- Rosental M.M, Straks GM. *Categorías del materialismo dialéctico*. Editorial Grijalbo. México, D.F., 1958.
- Rot A, von Adrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines gravitate for immune cells. *Ann Reviews Immunol* 2004; 22: 891-928.
- Rubinstein SL. *El pensamiento y los caminos de su investigación*. Ediciones Pueblos Unidos. Montevideo, Uruguay, 1959.
- Salome N, Viltart O, Lesage J, Landgraf R, Vieau D, Laborie C. Altered hypothalamo-pituitary-adrenal and sympatho-adrenomedullary activities in rats bred for high anxiety: central and peripheral correlates. *Psychoneuro-endocrinology*. 2006 Jul; 31(6):724-735. Epub 2006 Apr 24.
- Savino W, Dardene M. Immune-neuroendocrine interactions. *Immunol Today* 1995; 16(7): 318-322.
- Savino W, Smaniutto S, Binart N, Postel-Vinal MC, Dardene M. In vivo effects of growth hormone on thymic cells. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 179-185.
- Sephton SE, Kraemer HC, Neri E, Stites DP, Weissbecker I, Spiegel D. Improving methods of assessing natural killer cell cytotoxicity. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2006 Mar; 15(1):12-21.
- Singer M, Berg P. *Genes and genomes a changing perspective*. University Science Books. Blackwell Scientific Publications. Millvalley. California. USA, 1991, 932 pp.
- Sternberg EM. Does stress make you sick and belief make you well? The science connectin body and mind. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 1-3.
- Sternberg EM. Preface. *Neuroimmunomodulation: Akuhnian Model of a scientific field*. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: I-X.

PRIMERA PARTE

- Tauber TI. The immune self: theory or metaphor? *Immunol Today* 1994; 15(3): 134-136.
- Taylor AW, Yee DG, Nishidan T, Namba K. Neuropeptide regulation of immunity the immunosuppressive activity of alpha-melanocyte-stimulating hormone (alfa-MSH). *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 239-247.
- Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alfa/beta) in immunity and autoimmunity. *Ann Reviews Immunol* 2005; 23: 307-335.
- Tosevski DL, Milovancevic MP. Stressful life events and physical health. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 Mar; 19(2):184-189.
- Tournier JN, Hellmann AQ. Neuroimmunological synapse. *Trends Immunol* 2003; 24: 114-115.
- Tu MT, Lupien SJ, Walker CD. Diurnal salivary cortisol levels in postpartum mothers as a function of infant feeding choice and parity. *Psychoneuro-endocrinology*. 2006 Aug; 31(7):812-824. Epub 2006 May 23.
- Uhlig T, Kallus KW. The brain: a psychoneuroimmunological approach. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005 Apr; 18(2):147-150.
- Viltart O, Mairesse J, Darnaudery M, Louvart H, Vanbesien-Mailliot C, Catalani A, Maccari S. Prenatal stress alters fos protein expression in hippocampus and locus coeruleus stress-related brain structures. *Psychoneuroendo-crinology*. 2006 Jul; 31(6):769-780. Epub 2006 Apr 18.
- Walling A. Therapeutic modulation of the psychoneuroimmune system by medical acupuncture creates enhanced feelings of well-being. *J Am Acad Nurse Pract*. 2006 Apr; 18(4):135-143.
- Wheeler RD, Zehntner SP, Kelly LM, Bourbonniere L, Owens T. Elevated interferon gamma expression in the central nervous system of tumour necrosis factor receptor 1-deficient mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunology*. 2006 Jun 16 [Epub ahead of print].
- Zaremba J, Skrobanski P, Losy J. The level of chemokine CXCL5 in the cerebrospinal fluid is increased during the first 24 hours of ischaemic stroke and correlates with the size of early brain damage. *Folia Morphol (Warsz)*. 2006 Feb; 65(1):1-5.
- Zhao L, Ackerman SL. Endoplasmic reticulum stress in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2006 Jun 15 [Epub ahead of print].

SEGUNDA PARTE

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA



Desequilibrio

CAPÍTULO 5

Estrés y autoinmunidad.

*En el presente capítulo se expone la relación existente entre el estrés y los procesos autoinmunes, especialmente en la experimentación animal, en el lupus eritematoso diseminado y en la artritis reumatoide. Se hace un breve comentario del desarrollo histórico del concepto de autoinmunidad en el transcurso del siglo XX y lo que va del siglo XXI. Se definen los conceptos de autoinmunidad normal o fisiológica y la enfermedad autoinmune; este fenómeno se analiza a la luz del paradigma Th1/Th2 y su relación con la actividad del sistema de estrés. **En la experimentación animal:** se resalta el efecto del estrés en los procesos autoinmunes y se define como contradictorio y complejo. Se expresa este efecto, tanto en inducción-exacerbación de los procesos autoinmunes como en disminución de la actividad de la enfermedad. Se valora este fenómeno sobre la base del carácter hiper o hipoactivo del sistema de estrés y se exponen diferentes ejemplos en modelos animales, particularmente en ratas. **El lupus eritematoso diseminado:** se clasifica como una enfermedad Th2 asociada y basado en ello se discute su etiopatogenia. Se asocian su inducción y la exacerbación de sus crisis con un sistema de estrés hipereactivo. **La artritis reumatoide:** se define como una enfermedad Th1 asociada y clásicamente vinculada a un sistema de estrés hiporeactivo.*

El concepto de reactividad contra los componentes propios del organismo o “autorreactividad”, evolucionó radicalmente en el curso del siglo XX; esta trayectoria puede esquematizarse de la manera siguiente:

NUNCA

1. **Antes de la década de los años 60:** no se reconocía la existencia en el individuo normal del fenómeno de autorreactividad.

ALGUNAS VECES

2. **Durante la década de los años 60:** se valoró la “delección de clones prohibidos” como fenómeno protector normal contra la autorreactividad, lo que representó una tácita aceptación de estos clones autorreactivos. Los fallos en su control o eliminación posibilitan el “horror autotóxico de Erlich”.

SIEMPRE

3. **Después de la década de los años 60:** se consideró la autorreactividad no solo como un fenómeno normalmente presente, sino como necesario para el mantenimiento de la homeostasis. Una serie de demostraciones científicas avalaron esta nueva concepción:

- a) La existencia en el individuo normal de clones autorreactivos funcionantes contra diferentes componentes normales del organismo: tiroglobulinas, proteína básica, insulina, ácidos nucleicos, proteínas de choque térmico, algunas enzimas críticas.
- b) El reconocimiento de los péptidos extraños solo en el seno de los “antígenos de histocompatibilidad propios”, por parte del receptor de los linfocitos T, tanto helper como citotóxicos.
- c) El fenómeno de supresión recíproca por parte de los linfocitos Th1 y Th2, otra de las bases del control interno del sistema inmune.
- d) La red idiotipo/anti-idiotipo.

La evolución del conocimiento de la autorreactividad, conllevó al surgimiento de dos nuevos conceptos: autoinmunidad normal o fisiológica y enfermedad autoinmune. El primero es una garantía de la homeostasis, y el segundo es una expresión de que se ha alterado el equilibrio del medio interno.

Sin pretender agotar el tema, será objeto de atención el paradigma Th1/Th2 y su relación con la actividad del sistema de estrés. En tal sentido, es importante recordar algunas enfermedades autoinmunes Th1 y Th2 asociadas.

Th1 asociadas

Artritis reumatoide
Esclerosis múltiple
Diabetes tipo I
Enfermedad de Graves-Basedow
Enfermedad de Hashimoto
Mixedema primario
Enfermedad de Crohn

Th2 asociadas

Lupus eritematoso diseminado (LED).
Glomerulonefritis por inmunocomplejos circulantes e *in situ*.
Alergias (asma, eczemas, urticarias).
Miastenia gravis

ESTRÉS Y AUTOINMUNIDAD EN LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

El efecto del estrés en los procesos autoinmunes es muy complejo y contradictorio. Esta acción se expresa tanto en la inducción-exacerbación, como en la disminución de la actividad de la enfermedad. Se ha vinculado el carácter hiperactivo o hipoactivo del sistema de estrés con la vulnerabilidad disminuida o aumentada a diferentes tipos de enfermedades autoinmunes. En el campo de la experimentación animal existen dos ejemplos que se invocan para demostrar esta hipótesis:

1. Ratas Fisher 344: constituyen una cepa dotada de un sistema de

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

estrés hiperactivo. Estas ratas son resistentes a la inducción experimental de enfermedades autoinmunes Th1 asociadas, tales como artritis, uveítis y encefalomiелitis alérgica experimental (EAE). Son, sin embargo, susceptibles a enfermedades Th2 asociadas, similares al lupus eritematoso diseminado en humanos.

2. Ratas Lewis y DA: poseen un sistema de estrés hipoactivo y son muy susceptibles a la inducción de las mismas enfermedades autoinmunes Th1 asociadas.

Los ejemplos mencionados en el plano experimental han servido de sustento para explicar el efecto contradictorio del estrés en las diferentes enfermedades autoinmunes, en especial aquellas Th1 y Th2 asociadas.

ESTRÉS Y AUTOINMUNIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

El lupus eritematoso diseminado (LED), más que una enfermedad única, para muchos autores es un síndrome o conjunto de entidades clínicas con aspectos comunes. El LED fue bautizado primeramente por Klemperer como “enfermedad del tejido conectivo”, porque los métodos existentes en su época, solo permitieron identificar el carácter sistémico de esta afección con el daño anatomopatológico localizado principalmente en ese tejido. Más tarde, con el advenimiento de los métodos inmunológicos serológicos, se atribuyeron las alteraciones inflamatorias encontradas a los inmuno-complejos (DNA-histonas/ anti-DNA) circulantes, que atraviesan la pared vascular y se depositan tanto en ésta como en el tejido conectivo por donde los vasos sanguíneos decursan en los diferentes órganos y tejidos. Allí atraen complemento sérico, factores de la coagulación, plaquetas, polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos originando alteraciones anatomopatológicas como la necrosis fibrinoide, características de esta afección.

Con el desarrollo tecnológico se siguió profundizando en el conocimiento de la etiopatogenia del LED, se pasó a un tercer escalón o esencia de tercer grado, y se descubrió la importancia del equilibrio Th1/Th2, con sus patrones de citocinas pro y antiinflamatorias en la producción de los inmunocomplejos y en su depósito en el seno de órganos y tejidos. Basándose en estas evidencias el LED fue clasificado como una “enfermedad Th2 asociada”.

En el LED hay, pues, una inmuno-desviación Th2 con una excesiva respuesta Th2, lo que resulta en una sobreproducción de citocinas antiinflamatorias, especialmente de IL-10 con la subsecuente estimulación de la rama humoral de la inmunidad y su contraparte, una deficiencia en la producción de citocinas proinflamatorias, sobre todo IL-12 e INF-alfa, resultado de la supresión excesiva por el eje HPA hiperactivo de los linfocitos Th1.

El proceso inflamatorio que caracteriza al LED se produce, entonces, por el depósito o formación local de los inmunocomplejos DNA-histonas-anti DNA formados en exceso, ante la estimulación de la inmunidad humo-

SEGUNDA PARTE

ral desencadenada por la inmunodesviación Th2 referida. El depósito de inmunocomplejos en la pared vascular y en el tejido conectivo desencadena una serie de mecanismos celulares locales que cobran “una relativa independencia” de la noxa humoral que provocó el proceso inflamatorio (depósito de inmunocomplejos circulantes y/o formación *in situ* de estos).

En la glomerulonefritis lúpica, como en general en las glomerulonefritis por inmunocomplejos, el papel de la inmunidad celular, luego de la noxa inicial, es el más importante. El paso al seno de la pared vascular y al tejido conectivo circundante de polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos de diferentes tipos, junto con las plaquetas acompañantes, define la magnitud del proceso inflamatorio. Interleuquinas, factores de crecimiento, quimioquinas, factores de necrosis tumoral, y diferentes interferones son segregados no solo por las células migratorias señaladas, sino también por las células propias del riñón lúpico, mediante estimulación recíproca (paracrina) y también autocrina. La alteración inicial (humoral: inmunocomplejos) cede en importancia a los mecanismos celulares locales que marcan el paso evolutivo hacia la curación o la cronicidad, con la ulterior lesión irreversible del tejido renal.

Diferentes características genéticas que codifican factores inmunológicos y no inmunológicos deben conjugarse con factores ambientales propicios para que la enfermedad se desencadene y desarrolle. Entre estos elementos se considera al estrés como un factor inductor de la enfermedad y/o de sus crisis de exacerbación. Su vinculación con estas situaciones clínicas se observa frecuentemente por los médicos y también es notada, en muchos casos, por los propios enfermos.

La presencia en estos pacientes de un sistema de estrés hiperreactivo, con una producción elevada de hormonas de estrés (CRH, ACTH, glucocorticoides y adrenalina), así como la acción directa de estas últimas sobre la inmunidad Th1, determina su “aplastamiento”, y la ulterior desviación Th2. El resultado final es la exacerbación de la rama humoral de la inmunidad. La producción de inmunocomplejos DNA/histonas-antiDNA se verá así facilitada. Esto es una situación similar a la que acontece con las ratas Fisher 344 (Fig. 19).

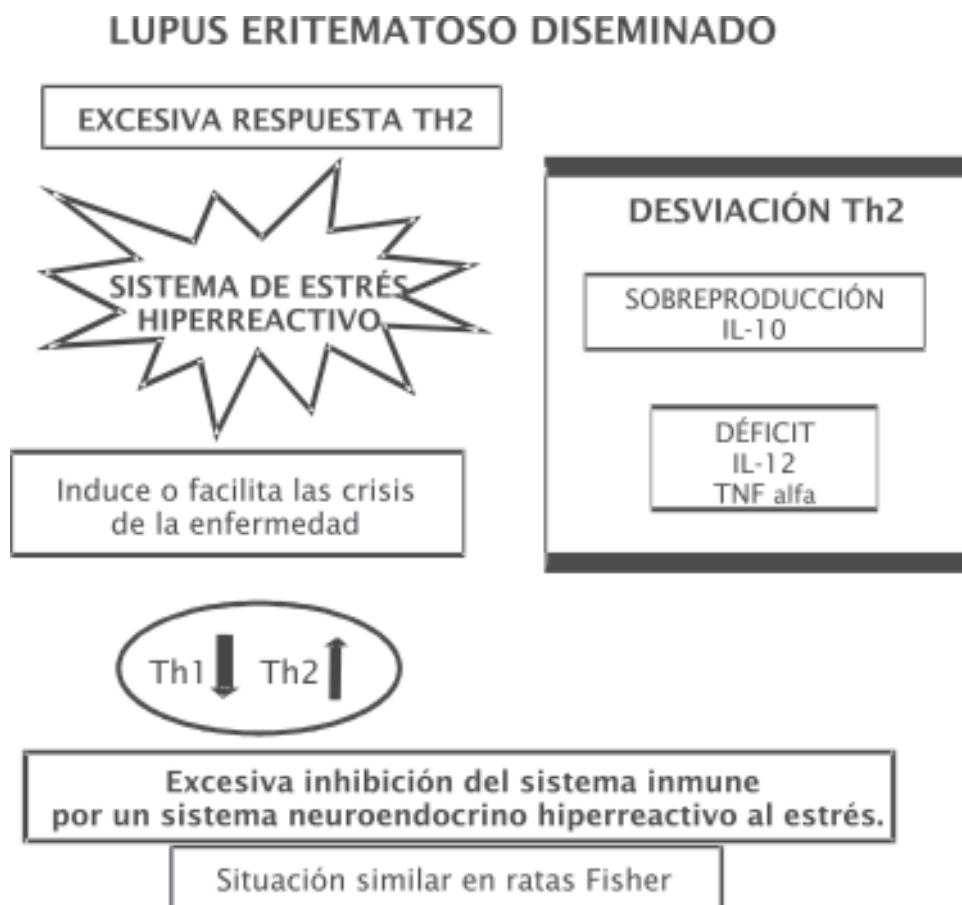


Fig. 19. Lupus eritematoso diseminado, sistema de estrés hiperreactivo y desviación excesiva hacia la respuesta Th2.

ESTRÉS Y AUTOINMUNIDAD EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Esta enfermedad es como la contrapartida del LED en lo concerniente al tipo de inmunodesviación que se produce, en este caso hacia un patrón de citocinas Th1. La artritis reumatoide se caracteriza por una excesiva respuesta Th1. La sobreproducción de IL-12, TNF alfa, INF gamma y la deficiencia de IL-10 definen la respuesta inmune en ella. Existe pues, una inmunodesviación Th1.

Un sistema de estrés hipoactivo, con baja producción de CRH, ACTH, glucocorticoides y adrenalina, tendría por consecuencia una falta de control de la inmunidad Th1 (inmunidad celular). El resultado es una exacerbación anómala de la inmunidad Th1 y la inducción y/o exacerbación de las crisis evidencia el fallo en la regulación fisiológica.

Una serie de argumentos clínicos y experimentales apoyan el papel del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA) hipofuncionante en la artritis reumatoide:

1. Clásicamente ha sido descrita la asociación de un sistema linfoide hipertrófico con glándulas suprarrenales atróficas.
2. El hallazgo de niveles normales de ACTH y cortisol disminuido apunta a la presencia de “una insuficiencia suprarrenal relativa”.
3. En este mismo sentido existen estudios donde se pone de manifiesto “un nivel de cortisol inadecuadamente bajo”, con relación al estatus inflamatorio presente en los enfermos valorados (IL-6 elevada).
4. Los corticosteroides endógenos son esenciales para la regulación de la actividad inflamatoria de la enfermedad. El bloqueo de la secreción de cortisol trae aparejado una inmediata crisis de la enfermedad (Fig.20).
5. La adrenalectomía facilita tanto el inicio temprano como el incremento en la severidad de la enfermedad, al inducirse artritis por adyuvantes (AA) en animales de experimentación.
6. Los efectos anteriores pueden ser prevenidos con terapia corticoidea de reemplazamiento.
7. La inmunodesviación Th1 es similar a la que se observa en las ratas Lewis y DA, que se caracterizan por poseer un sistema de estrés hipoactivo.
8. En las ratas Lewis la terapia corticoidea puede reducir la inflamación en modelos experimentales de artritis inducida por la inyección de antígenos de la membrana celular de estreptococos.
9. Además, si se bloquea el receptor para los corticosteroides en ratas Fisher (resistentes), éstas desarrollan artritis experimental ante estímulos antigénicos similares.
10. Puede presentarse, una deficiente capacidad de respuesta de las glándulas suprarrenales a la estimulación por la ACTH, al menos en una parte de los enfermos, por la producción reducida de cortisol y de DHEAS (dehidroepiandrostenona).

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

Hasta aquí la hipótesis generalmente aceptada, hasta principios de la década de los años 90, y algunos de los principales argumentos que la apoyan para explicar el papel protagonista del sistema de estrés, en especial de su componente HPA, en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes, en este caso el lupus eritematoso diseminado y la artritis reumatoide (Fig.21).

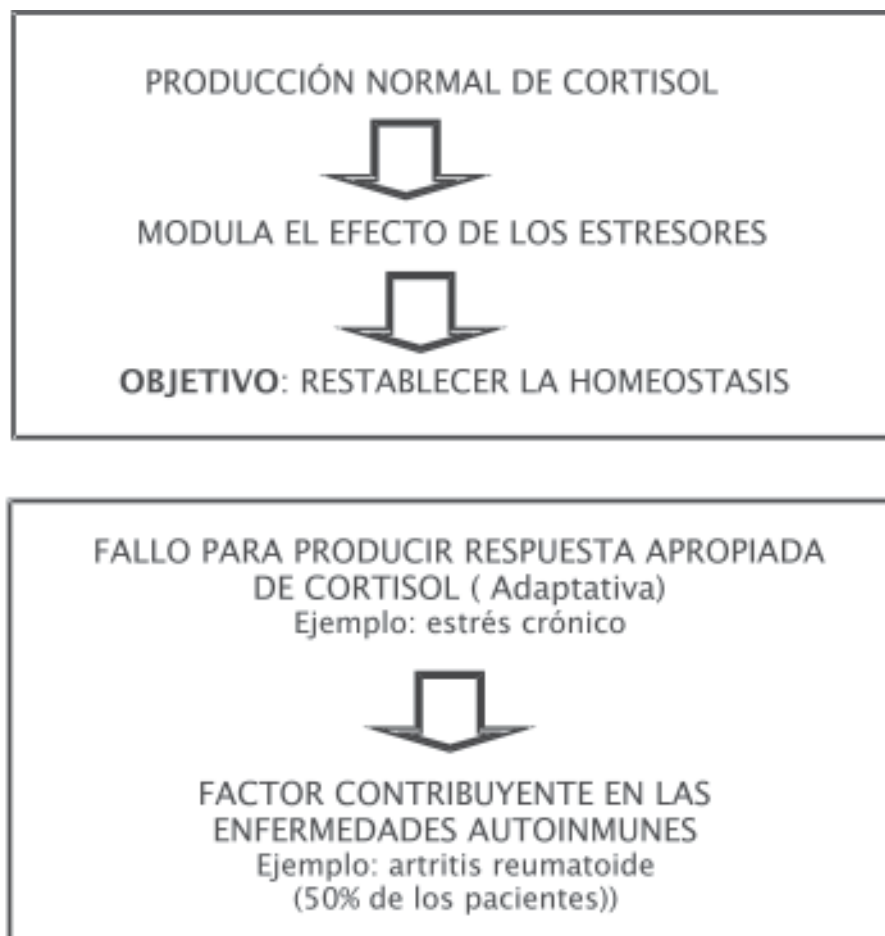


Fig. 20. Papel modulador del cortisol en el restablecimiento de la homeostasis. Fallo de este mecanismo en la artritis reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE

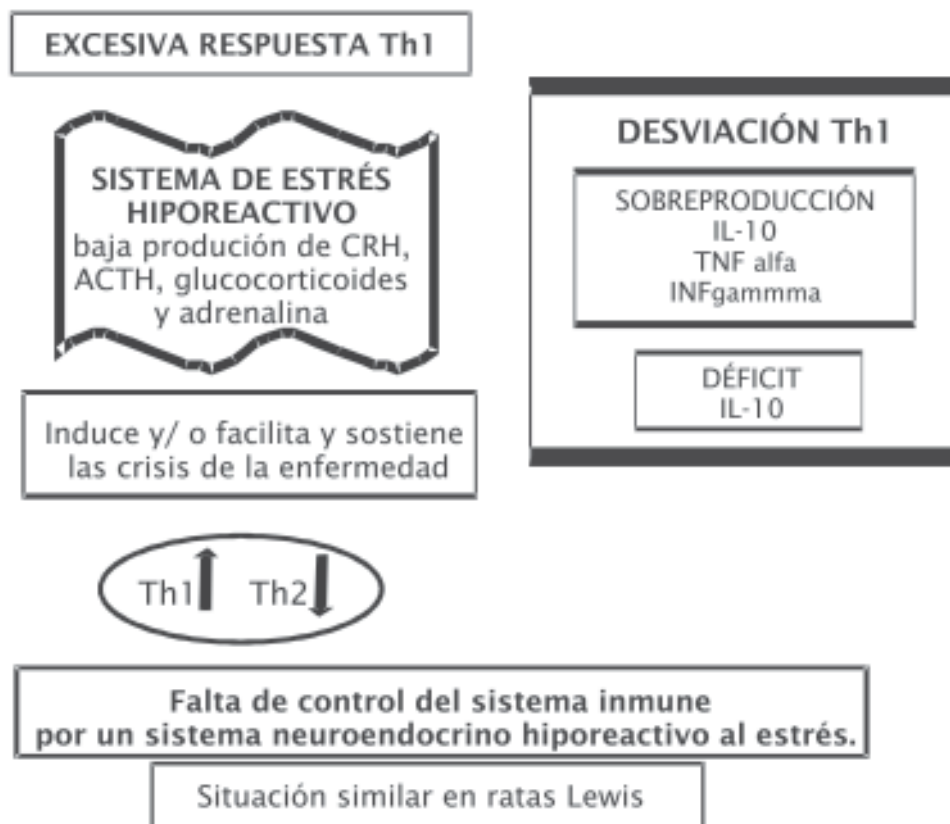


Fig. 21. Artritis reumatoide, sistema de estrés hiporreactivo y desviación Th1.

CAPÍTULO 6

Reconsideración actual sobre el papel del estrés en las enfermedades autoinmunes.

En el presente capítulo se reanaliza el papel del estrés en las enfermedades autoinmunes basándose en nuevos datos disponibles en este campo. Se pone en duda el carácter absoluto de la hipótesis imperante entre finales de la década de los años 80 y principios de los años 90, que postula "la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes, especialmente las Th1 asociadas, a consecuencia de una respuesta hipoactiva al estrés por parte del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal; esto determina una incapacidad para prevenir el ataque contra 'lo propio'". Se señala una serie de evidencias científicas que ponen en duda el carácter absoluto de dicha hipótesis, tanto en el plano experimental como en el clínico. Se desarrolla el concepto del carácter multifactorial de la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes y su grado de severidad, donde a los factores genéticos, inmunológicos y no inmunológicos, así como a la capacidad de reacción del sistema de estrés, se agregan las respuestas conductuales complejas y el aprendizaje individual. Se expone el papel del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes; asimismo, se discute el carácter antiinflamatorio natural de los andrógenos y, por el contrario, el inmunoestimulante o facilitador de los estrógenos. Se desarrolla el concepto del carácter contradictorio y cambiante de los patrones Th1 y Th2 y sus transformaciones recíprocas en los procesos autoinmunes.

En el lapso de tiempo comprendido entre finales de la década de los años 80 y principios de los años 90, era aceptado como una verdad indiscutible que la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes, especialmente las Th1 asociadas, es consecuencia de una respuesta hipoactiva por parte del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal al estrés, lo que determina una incapacidad para prevenir el ataque contra "lo propio". El origen de esta hipótesis fue la comparación de las ratas Lewis, susceptibles a desarrollar este tipo de afecciones, y al mismo tiempo con una pobre respuesta de dicho eje al estrés, con cepas resistentes a estas enfermedades que, a la vez, exhiben una fuerte respuesta a las situaciones de tensión (ratas Fisher).

Una serie de evidencias científicas se han ido acumulando, que ponen en duda el carácter absoluto de la hipótesis señalada:

1. Una respuesta al estrés poderosa no siempre es protectora contra entidades autoinmunes, por ejemplo, la cepa de ratas PVG que posee una fuerte respuesta al estrés, es resistente a la encefalomielitis

SEGUNDA PARTE

alérgica experimental (EAE), pero es susceptible a la artritis por adyuvantes (AA).

2. Algunos laboratorios no han comprobado las diferencias señaladas entre ratas Lewis (eje HPA hipoactivo y susceptibles a procesos autoinmunes) y ratas Fisher (eje HPA hiperactivo y resistentes a estos procesos).
3. En otras cepas de ratas no se encontró una correlación entre la capacidad de respuesta del eje HPA y la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes.
4. La comparación entre distintas cepas de ratas arrojó que la disimilitud en la capacidad de respuesta del eje HPA probable-mente sea “solo una de las muchas diferencias entre ellas, en lo que a susceptibilidad o resistencia a las entidades autoinmunes se refiere”. Otras variaciones genéticas presentes pueden ser la causa de las alteraciones neuroendocrino-inmunes, determinantes de la susceptibilidad o la resistencia a las enfermedades autoinmunes.
5. La aplicación de test conductuales permitió la división de una población de ratas de la misma cepa en diferentes subpoblaciones, según su respuesta. El test, denominado Open Field, que es una medida de la ansiedad, posibilitó dividir en grupos, con baja y con alta respuesta ansiosa, lo que arrojó resultados contradictorios:
 - a) Se demostró una significativa diferencia en el nivel de corticosteroides plasmáticos entre animales con alta y baja respuesta ansiosa.
 - b) Estas diferencias no se correlacionaron con la susceptibilidad o la severidad de la artritis por adyuvantes.

Los resultados expuestos sugieren que la capacidad de respuesta del eje HPA aislada, no es un buen predictor de susceptibilidad a las enfermedades mediadas por mecanismos autoinmunes (Fig.22). Los ejemplos ofrecidos en el plano experimental ponen en duda lo absoluto del dogma:

Eje HPA hipoactivo = susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes.

En el orden clínico existen otros argumentos en el mismo sentido:

1. Se plantea que la baja respuesta del eje HPA encontrada en una parte de los pacientes con artritis reumatoide (50 %) puede ser consecuencia y no causa de la enfermedad.
2. Diferentes resultados publicados plantean que la capacidad funcional del eje HPA no es significativamente diferente entre individuos normales y enfermos con artritis reumatoide. Se deduce de ello que cualquier defecto en estos enfermos descansa en la “inhabilidad del eje HPA para activarse en respuesta a citoquinas estimulantes elevadas”. Es decir, de “incapacidad de respuesta al proceso inflamatorio ya instalado y, por lo tanto, no como su causa.

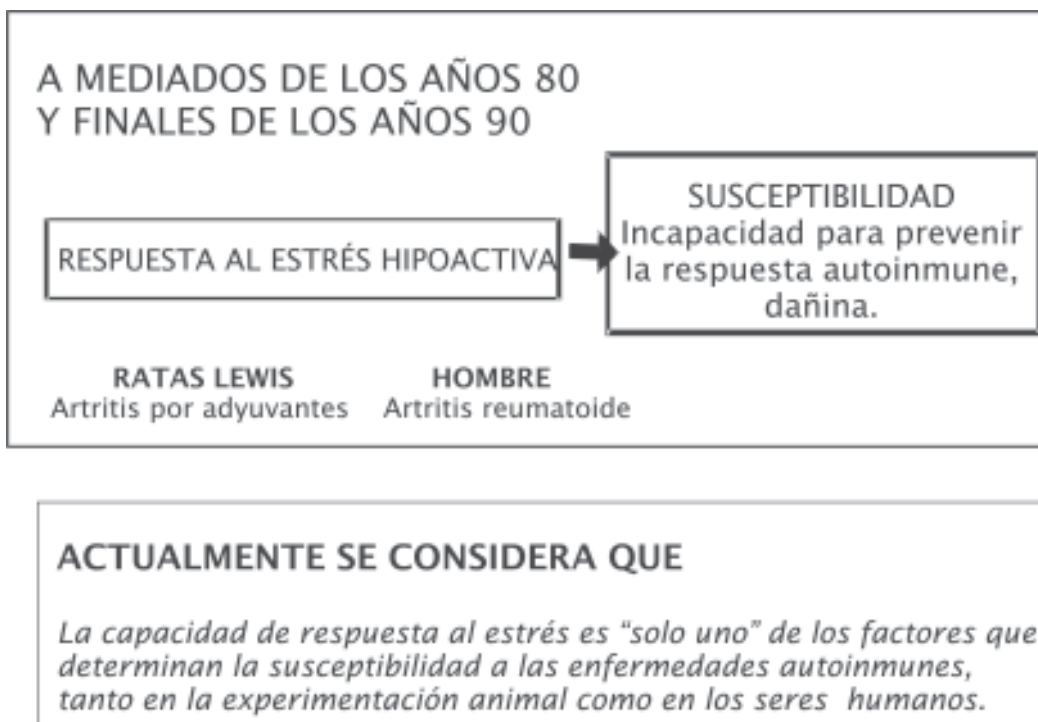


Fig. 22. Evolución del pensamiento científico sobre el papel de la capacidad de respuesta del estrés en las enfermedades autoinmunes.

3. La utilización de "retos" al sistema HPA ha evidenciado algunas diferencias entre individuos normales y enfermos aquejados de enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, a diferencia de los individuos normales, en los que ocurre lo contrario, la inyección de CRF (factor estimulante de la secreción de corticotropina o ACTH) y de AVP (factor activador de la secreción de vasopresina) demostró que el segundo (AVP) es más importante que el primero (CRF) en la regulación del eje HPA en pacientes con esclerosis múltiple. Esto depende de si la enfermedad es de inicio, reciente o ya establecida.
4. El test dexametasona/CRF ha sido utilizado extensamente para estudiar la función del eje HPA en trastornos psiquiátricos. Los resultados sugieren que en los individuos deprimidos existe una alteración de la regulación (feed back), donde la dexametasona es "incapaz de suprimir completamente la respuesta de cortisol al reto con CRF". Como resultado, se observó que el nivel de cortisol permanecía elevado en los enfermos con síndrome depresivo, pero se mantuvo suprimido en los individuos normales.

SEGUNDA PARTE

5. Aproximadamente 50 % de los enfermos con esclerosis múltiple no suprimen los niveles de cortisol después de la administración de dexametasona, de la misma manera que los pacientes con síndrome de depresión mayor y en forma diferente a la población normal. En conclusión, los pacientes con esclerosis múltiple (enfermedad Th1 relacionada) pueden “escapar” de la supresión con dexametasona, después de un “reto” con CRF, lo que sugiere la existencia de una hiperactividad del eje HPA, que en estos pacientes se correlaciona significativamente con la actividad de la enfermedad.

En la artritis reumatoide, tres de cada siete pacientes escapan de la misma manera cuando se suprime la secreción de cortisol por la dexametasona, mientras que cuatro (como sucede con los individuos normales) permanecen suprimidos. Esto sugiere que existen diferentes subpoblaciones de esta enfermedad, con capacidad de respuesta del eje HPA diferentes (altas y bajas). Por lo tanto, lo mismo en 50% de los pacientes con esclerosis múltiple, como en 3 de cada 7 pacientes con artritis reumatoide (ambas enfermedades Th1 asociadas), puede observarse no un eje HPA hipoactivo, como cabría esperarse dado el tipo de inmuno-desviación generalmente presente en estas entidades, sino por el contrario, hay un eje HPA hiperactivo.

Existen, pues, diferentes subpoblaciones en estos enfermos de acuerdo con la respuesta de su eje HPA y no poblaciones homogéneas. Es necesario, entonces, buscar factores determinantes adicionales que expliquen la etiopatogenia de estas entidades. Por otra parte, recuérdese que tanto la esclerosis múltiple como la artritis reumatoide son entidades Th1 asociadas, y esta última se asocia frecuentemente a la depresión atípica primaria.

RESUMIENDO:

- Las causas de las enfermedades autoinmunes, por su complejidad, persisten incompletamente conocidas.
- La función del Eje HPA es esencial para regular “la severidad” de estas enfermedades, lo que se evidencia en el hecho de que al bloquear o remover los corticosteroides se produce un incremento de la actividad de la enfermedad.
- Un eje HPA hiporreactivo no es necesariamente un indicador de “susceptibilidad” a las enfermedades autoinmunes.
- La “susceptibilidad” a las enfermedades autoinmunes puede depender de otros factores distintos al eje HPA, tales como el eje HPG y el SNS, junto con otros más complejos como otros factores genéticos, conductuales, los relativos a la personalidad y el aprendizaje, que representan elementos importantes (Fig.23).

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

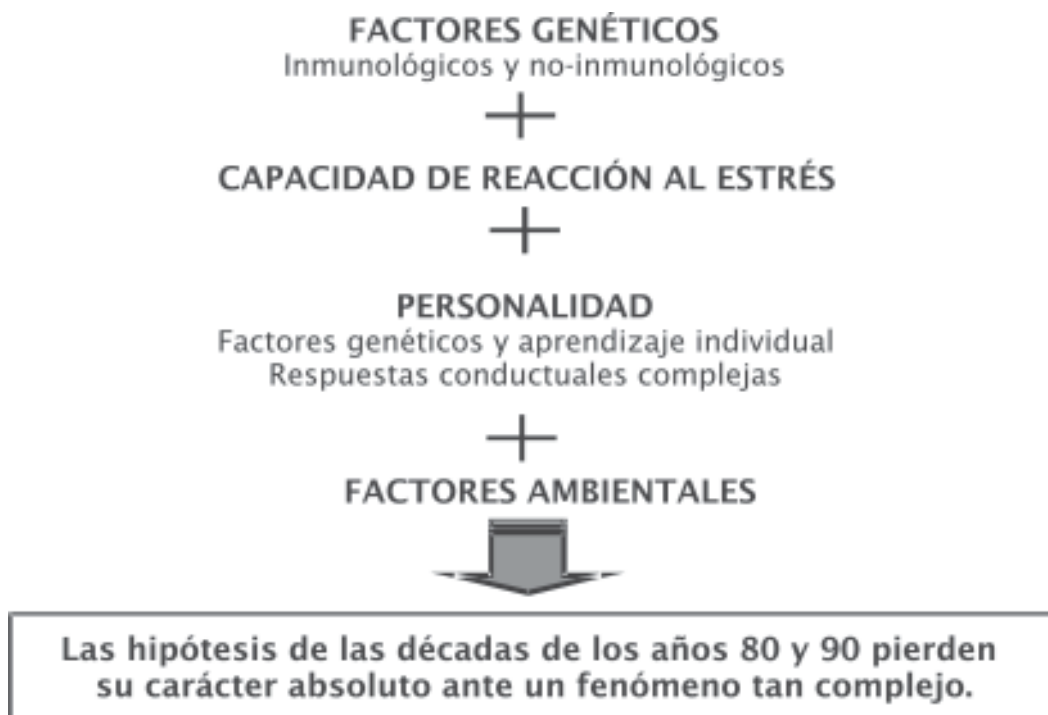


Fig. 23. Carácter multifactorial de la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes y su grado de severidad.

Ante estos resultados tan variados, con sustentaciones experimentales y clínicas que apuntan a conclusiones contradictorias, cabe preguntarse: *¿Dónde está la verdad de las relaciones entre hipo o hiperactividad del eje HPA y las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple?* Para responder dicha interrogante debe tenerse en cuenta el carácter asintótico del conocimiento sobre la realidad objetiva, en aproximación constante a ésta, pero sin llegar nunca a alcanzarla. A ello se agrega la relación dinámica de la verdad relativa y la absoluta, donde la suma infinita de las primeras conduce a la segunda. Basado en lo anterior, puede concluirse que la hipótesis sobre el papel de un eje HPA hiporreactivo como causa de la susceptibilidad a la artritis reumatoide y otras entidades similares, es válida (verdadera) para un grupo de pacientes, pero dado el carácter multicausal de esta entidad, en otros casos es necesario considerar la participación de factores diferentes.

Nuevas subpoblaciones de pacientes con artritis reumatoide y esclerosis múltiple posiblemente sean caracterizadas por test de retos, test conductuales, test de aprendizaje u otros nuevos; surgirán, entonces, incomprendidos y fenómenos no explicables en el marco de las hipótesis

SEGUNDA PARTE

aceptadas hasta ese momento. En virtud de este proceso, el conocimiento sobre las enfermedades autoinmunes será cada vez más acabado y próximo a la verdad, aunque nunca absoluto.

PAPEL DEL EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIA-GONADAL (HPG) EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Hasta aquí se ha tenido en cuenta la participación de tres de los cuatro componentes del sistema de estrés (HPA, SNS y SI) en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes, pero no se ha entrado a considerar el papel que tiene el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG). Hay una serie de argumentos a favor de su participación:

1. Es bien conocido el predominio del sexo femenino en los pacientes con enfermedades autoinmunes de diferente tipo, especialmente en el lupus eritematoso diseminado (9/1) y la artritis reumatoide (4/1). La espondilitis anquilosante es una excepción a esa regla, ya que la relación hombre/mujer es de 9 a 1.
2. En general, los andrógenos ejercen acciones supresoras, tanto sobre la respuesta inmune humoral como la celular. Los andrógenos representan “hormonas antiinflamatorias naturales”.
3. Por el contrario, los estrógenos desempeñan una acción facilitadora o inmunoestimulante.
4. En pacientes con artritis reumatoide, tanto del sexo femenino como masculino, se han encontrado niveles bajos de andrógenos en diferentes fluidos (sangre, líquido sinovial, saliva). Estos bajos niveles conciernen tanto a los andrógenos gonadales (testosterona, dihidrotestosterona) como adrenales. Ello fundamenta el posible papel patogénico de los niveles bajos de estos andrógenos inmunosupresores.
5. Las dosis fisiológicas bajas de estrógenos incrementan la producción de citocinas Th1. Dosis fisiológicas elevadas de estrógenos aumentan la producción de citocinas Th2.
6. El balance andrógenos- estrógenos es de crucial importancia en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias. Este balance puede ser alterado por diferentes condiciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas, tales como: ciclo menstrual, embarazo, período posparto, menopausia, estrés crónico, citocinas pro-inflamatorias, corticosteroides, contraceptivos orales y terapias de reemplazamiento hormonal esteroideo. Estas disímiles condiciones pueden explicar el hecho interesante del hallazgo de “niveles de estrógenos sanguíneos normales” en pacientes con artritis reumatoide, cuando cabría esperar su incremento al seguir la línea de pensamiento que indica el carácter favorecedor de

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

estas hormonas sobre las respuestas inmunes (celular y humoral). Ello subraya la importancia de valorar su relación con el nivel de andrógenos y no verlo aisladamente.

7. Cuando se estudia el metabolismo local de las hormonas sexuales en los propios sitios de inflamación, se encuentran resultados interesantes. Por ejemplo, la detección en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, tanto del sexo femenino como masculino, de niveles de andrógenos bajos con niveles de estrógenos elevados, y la consiguiente alteración del importante balance normal entre estas hormonas sexuales.
8. Los fenómenos referidos a nivel de las articulaciones inflamadas, parecen ser causados por la estimulación del complejo enzimático aromatasa por parte de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y factores de necrosis tumorales), incrementadas en el proceso inflamatorio. Hay que recordar la participación de este complejo enzimático en la conversión periférica de andrógenos en estrógenos. Ello explica la variación del índice andrógenos- estrógenos en las articulaciones inflamadas.
9. Se reporta que la IL-6 incrementa la actividad de la enzima reductora 17 beta- HSD; ésta convierte las estronas en 17 beta-estradiol, que posee una mayor actividad biológica.
10. Los niveles sinoviales más elevados de los estrógenos y su conversión a formas biológicamente más activas, pueden estimular la inmunodesviación local Th2 e incrementar el número de linfocitos B localizados en las articulaciones, y la producción *in situ* de factores reumatoides.

SEGUNDA PARTE

**TABLA 1. Patrones Th1/Th2.
Carácter contradictorio y transformaciones recíprocas**

ENFERMEDAD	PATRÓN GENERAL PREDOMINANTE	PATOGENIA	PATRÓN LOCAL EN EL SITIO DE LA INFLAMACIÓN
Lupus eritematoso diseminado	Th2	Inmunocomplejos DNA/Histonas-antiDNA en los tejidos	Patrón celular Th1
Artritis reumatoide	Th1 IL-1 IL-6 FNT	Aromatasa ↑ Estrógenos ↑ Andrógenos ↓ Patrón Th2 ↑ Linfocitos B ↑ Factores reumatoideos locales ↑	Patrón Th2 o humoral

CAPÍTULO 7

Estrés de causa inflamatoria. La aterosclerosis y los mecanismos autoinmunes.

En el presente capítulo se estudia el estrés de causa interna o inflamatoria y se toma como modelo la aterosclerosis para profundizar en los mecanismos autoinmunes de esta enfermedad. Se utiliza como esqueleto conceptual las acciones de control recíproco entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune y la caracterización cada vez más minuciosa de las moléculas que sirven de conexión entre ellos y con los procesos inflamatorios-antinflamatorios orgánicos. Se desarrolla la idea de los procesos inflamatorios autoinmunes como “noxas originales o primarias” de esta enfermedad y del estrés tisular, de causa mecánica, en las bifurcaciones arteriales por hiperpresión sanguínea, como “el pecado original”, al menos en una parte importante de los individuos aquejados. Se consideran los factores no inmunológicos consustanciales a los autoinmunes en la aterosclerosis, tales como los trastornos lipídicos, y se profundiza en los mecanismos inmunopatogénicos y en las lesiones histológicas que la caracterizan, donde numerosos componentes celulares y humorales de la respuesta inmune tienen evidente participación. Se sintetizan las opiniones de diferentes autores que sustentan esta hipótesis.

Los estresores inflamatorios como factores desencadenantes de la respuesta al estrés, no eran tenidos en cuenta hasta hace pocos años. Sólo los estresores físicos y psicológicos eran considerados. El conocimiento de las acciones de control recíproco entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune y la caracterización cada vez más minuciosa de las moléculas que sirven de conexión entre ellos, representaron la base necesaria para la identificación del papel etiopatogénico de éstos. Se perfiló, de esa manera, la hipótesis que señala a los “procesos inflamatorios de diferente índole”, como posibles “noxas originales o primarias” que mediante mecanismos moleculares, cada vez más conocidos, desencadenan la “respuesta de estrés”.

La aterosclerosis, en su concepción actual, puede servir de ejemplo para el estudio del estrés tisular y de su vinculación con los mecanismos inmunoinflamatorios que se plantea subyacen, al menos en los inicios de esta entidad. Estos mecanismos de naturaleza autoinmune, en interacción con otros no-inmunes, poseen un papel importante en el inicio y la evolución de la aterosclerosis para muchos autores.

SEGUNDA PARTE

Para abordar este complejo tema de manera sintética, se tratará de responder la pregunta siguiente: *¿Es la aterosclerosis una enfermedad autoinmune?* Al respecto existen argumentos que apoyan la participación de mecanismos autoinmunes desencadenados por presiones mecánicas, ejercidas por la circulación sanguínea sobre el árbol vascular, en determinados puntos específicos. Es necesario demostrar, entonces, la interrelación con factores metabólicos, no inmunológicos, clásicamente considerados en la etiopatogenia de la aterosclerosis.

La aterosclerosis es un proceso multifactorial que comienza en la niñez y se manifiesta clínicamente en el decursar de la vida. Aunque las lesiones ateroscleróticas pueden presentarse en todo el organismo, hay ciertas áreas del árbol vascular que están particularmente predispuestas al desarrollo de este tipo de lesiones, tales como: arco aórtico, sitios de ramificación de grandes vasos, arterias coronarias y arterias carótidas. Estos sitios están sometidos a un estrés hemodinámico superior (Fig.24).

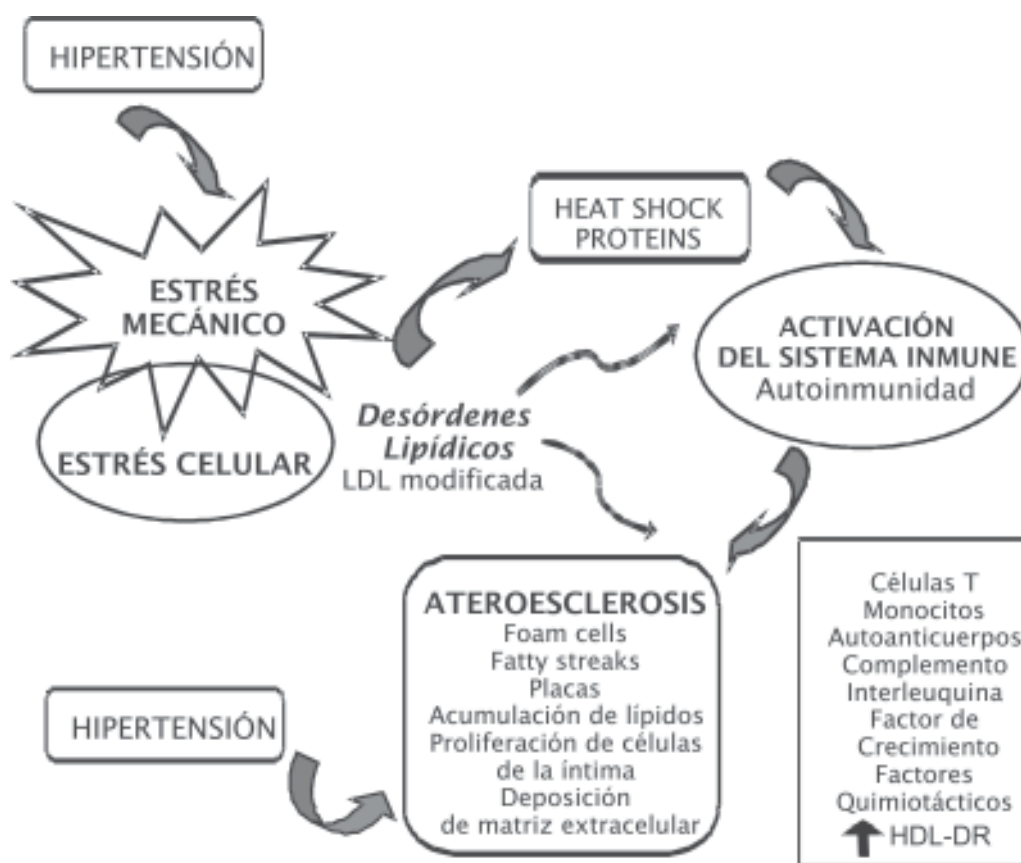


Fig. 24. Patogénesis de la aterosclerosis. Factores inmunes y no inmunes.

LESIONES HISTOLÓGICAS DE LA ATEROESCLEROSIS

En la aterosclerosis se observan las lesiones histológicas siguientes:

1. Proliferación de las células de la íntima de la pared arterial.
2. Acumulación de lípidos.
3. Depósito de matriz extracelular.
4. Placas ateroscleróticas: cuando están plenamente desarrolladas contienen:
 - a) Macrófagos cargados de lípidos.
 - b) Células musculares lisas.
 - c) Foam cells (células de distinta estirpe cargadas de lípidos).
 - d) Cristales extracelulares de colesterol.
5. Las placas ateroscleróticas pueden progresar a:
 - a) La ulceración.
 - b) La calcificación.
6. El estado precursor de las placas ateroscleróticas son las denominadas fatty streaks (líneas o rayas grasas) que se caracterizan por:
 - a) Contienen principalmente foam cells.
 - b) Son potencialmente reversibles.
 - c) Son las lesiones más tempranas reconocibles de la aterosclerosis
 - d) Están constituidas por una agregación de macrófagos ricos en lípidos y linfocitos T dentro de la íntima arterial.

Por estas características, la aterosclerosis es la causa más importante de los infartos de miocardio, los accidentes vasculares encefálicos y de la gangrena de las extremidades, entre otras afecciones. No es por ello de extrañar que sea la responsable de alrededor de 50% de la mortalidad en Estados Unidos, Europa y Japón.

Lesiones inflamatorias, proliferativas y fibróticas, principalmente del endotelio vascular y de la capa muscular lisa de la pared arterial, son el resultado de la acción de noxas de diferente índole. Distintas citocinas, factores de crecimiento y moléculas vasoactivas producidas por células, tanto migratorias como residentes, están involucradas en este proceso. Hay tres estadios de desarrollo de las lesiones ateroscleróticas:

1. **Tempranas:** fatty streaks
2. **Intermedias:** capas de macrófagos y células musculares lisas con un mayor grado de organización
3. **Avanzadas:** placas fibrosas, con un carácter oclusivo que protruyen en la luz vascular. Tienen tendencia a incrementar su tamaño e impedir progresivamente el flujo sanguíneo.
Se cubren con una densa capa de tejido conectivo y células musculares lisas incluidas. La necrosis y ulceración de estas lesiones son frecuentes. La oclusión vascular es el resultado final.

SEGUNDA PARTE

PAPEL DE LOS MECANISMOS INMUNES EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ATEROESCLEROSIS

Inmunidad innata y adaptativa

Existen evidencias de la participación de mediadores de la respuesta inmune innata y adaptativa (adquirida) en varias etapas o estadios de la aterosclerosis. Hay elementos de la respuesta inmune innata que contribuyen a la ateroesclogénesis; estos incluyen:

- Leucocitos polimorfonucleares y monocitos.
- Complemento sérico.
- Citocinas pro inflamatorias (IL-1, IL-6 e IFN-alfa).

Además, la inmunidad adquirida modula poderosamente la actividad y la progresión de la enfermedad. Determinados elementos de la inmunidad adquirida llevan a cabo esta acción, tales como:

- Linfocitos T.
- Anticuerpos.
- Citocinas regulatorias o antiinflamatorias (IL-10, IL-4).

Los procesos inmunes pueden influir el balance entre:

- Proliferación celular / muerte celular.
- Procesos sintetizadores / procesos degradativos.
- Procesos trombóticos / procesos antitrombóticos.

Existen varios factores de riesgo para la aterosclerosis que modulan aspectos de la respuesta inmune; ellos son:

- Lipoproteínas y sus productos modificados.
- Péptidos vasoactivos.
- Agentes infecciosos.

Argumentos a favor de la participación de los mecanismos inmunes

Al respecto se ha seleccionado la opinión de diferentes autores:

LUDWIG, B. *et al.*

La inflamación arterial es un significativo componente de la enfermedad aterosclerótica y se ha sugerido que las repuestas inmunes específicas dirigidas contra autoantígenos o antígenos derivados de patógenos presentes en la pared vascular, pueden iniciar y/o mantener el proceso aterosclerótico. Cofactores aterogénicos como la alteración del metabolismo del colesterol, no sólo impactan localmente en las respuestas inflamatorias de las lesiones ateroscleróticas, sino que pueden alterar la capacidad de respuesta general inmunológica. Las evidencias más recientes sugieren que la perpetuación mutua crónica de la inflamación vascular, mediada inmunológicamente, y la aterosclerosis inducida por colesterol, son factores decisivos en la aterogénesis.

OSTOS, M.A. *et al.*

La aterosclerosis presenta muchas características de la enfermedad inflamatoria crónica. Se utilizó un modelo de ratón deficiente en apolipoproteína E, al que se le administró una endotoxina (lipopolisacárido) para imitar una infección sistémica. El lipopolisacárido inyectado incrementa el tamaño de las lesiones ateroscleróticas y el título de auto-anticuerpos dirigidos contra las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (O-LDL). Se encontró que el número de células NK productoras de IL-4, estaba alta-mente incrementado en sangre periférica, hígado, bazo, timo y también en las placas ateroscleróticas. Un importante infiltrado de linfocitos T activados en la adventicia arterial se observó en los ratones así tratados. Los autores atribuyen estos hallazgos a mecanismos autoinmunes asociados, tanto a patrones Th1 como Th2, y finalizan afirmando que la administración de LPS agrava la aterosclerosis en el ratón apolipo-proteína E deficiente.

HANSSON, G.B. *et al.*

Evalúa críticamente la participación de mediadores de la inmunidad innata y de la adquirida en varios estadios de la aterosclerosis. Señala que la rama rápidamente movilizable de la inmunidad innata (leucocitos fagocitarios, complemento sérico y citocinas proinflamatorias) contribuyen a la aterogénesis. De otro lado, la inmunidad adaptativa o adquirida (linfocitos T, anticuerpos, citocinas inmunoregulatoras) controla poderosamente la actividad y progresión de la enfermedad. Concluyen que la aterogénesis incluye una interrelación entre ambos tipos de inmunidad.

ALDERMAN, C.J. *et al.*

Estudian el efecto de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células dendríticas como un posible factor inmunorregulador del microambiente aterogénico. Concluyen que si están altamente oxidadas aumentan la expresión en las células dendríticas de los antígenos HLA DR y de las moléculas accesorias: CD40 y CD86, lo que origina el incremento de la proliferación de los linfocitos T al interactuar con estas células presentadoras de antígenos. También afirman que la LDL oxidada es capaz de inducir la transición de las células dendríticas, de simples centinelas a activos mensajeros de estímulos, lo que permite atribuirles un papel regulador en la inmunopatogenia de la aterosclerosis.

LEE, H. *et al.*

Afirman que el papel normal de los monocitos-macrófagos en la defensa frente a los patógenos, la curación de las heridas y la remodelación de los tejidos, puede sufrir una “perversión patológica”, que los lleva a participar en enfermedades fibrosantes como los trastornos granulomatosos, la inflamación crónica típica de las artritis y la aterosclerosis. Se basan en estudios sobre la acción que los lisofosfolípidos (factores de crecimiento producidos por las plaquetas, los que participan en los procesos de diferenciación y activación de los leucocitos) ejercen sobre los fagocitos mononucleares.

SEGUNDA PARTE

GRIMBLE, R.F.

Considera que la respuesta inflamatoria es esencial en la defensa frente a los patógenos e incluye: factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 e IL-6 como mediadores de esa respuesta. Les atribuye el inicio de los cambios metabólicos necesarios para proveer de nutrientes al sistema inmune, a partir de los tejidos del huésped. Señala que estos cambios incluyen la hiperlipidemia y el incremento de la glucogénesis. Recuerda que la resistencia a la insulina y los trastornos del metabolismo lipídico se presentan en la obesidad, la diabetes mellitus y la aterosclerosis. Subraya los recientes hallazgos investigativos que asocian la inflamación con la resistencia a la insulina. Asimismo, hace referencia a estudios poblacionales donde se demuestra una fuerte asociación entre índices de inflamación y un anormal metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, obesidad y aterosclerosis. Apunta que el factor de necrosis tumoral alfa es producido por las células del sistema inmune y por los adipocitos, y puede ser el vínculo entre inflamación e insulino-resistencia. El factor de necrosis tumoral alfa determina indirectamente insulino-resistencia por estimulación de la producción de hormonas de estrés, pero influye de manera directa mediante otros mecanismos biológicos más complejos.

HUANG, M. *et al.*

Afirman que el estrés agudo desencadena la producción de histamina por los mastocitos cardíacos. Por ello infieren la influencia de éste en los trastornos cardiovasculares observados en esta situación. Se basan en los estudios realizados en ratones “knock out” para las apolipoproteínas, en los que se presenta aterosclerosis. Se someten a estos ratones a restricción (estrés restrictivo) para estimular a los mastocitos cardíacos a producir histamina, que favorece el desarrollo de procesos ateroscleróticos.

BECKER, R.C.

Investiga la asociación frecuente entre la enfermedad vascular aterosclerótica con eventos trombóticos, así como los conocidos vínculos entre aterosclerosis, inflamación y trombosis. Centra su trabajo en la búsqueda de marcadores de activación plaquetaria y generación de trombina que posean significación patobiológica, pronóstica y terapéutica.

WEKSLER, M.E. *et al.*

Parten de la afirmación hecha 25 años atrás por Pierre Grabar, de que el incremento de autoanticuerpos séricos, asociado a la edad, es un reflejo de la función homeostática del sistema inmune y de la defensa del medio interno, al “marcar” las moléculas y células envejecidas para su eliminación. Basado en esto, responsabilizan a los bajos niveles de autoanticuerpos contra las lipoproteínas de baja densidad oxidadas y a los péptidos beta amiloides, del riesgo incrementado de aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer, respectivamente.

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

BRASIER, A.R. *et al.*

Expresan que la inflamación vascular está en la actualidad bien caracterizada como “factor de riesgo independiente” para el desarrollo de la aterosclerosis. Señala que la inflamación vascular produce esta enfermedad por el continuo reclutamiento de monocitos en la pared vascular, lo que contribuye a establecer un medio oxidante proinflamatorio y ello induce cambios fenotípicos en las células no inflamatorias de dicha pared. Caracteriza al sistema renina-angiotensina como importante factor regulador de la aterosclerosis. Atribuye a la angiotensina II importantes acciones proinflamatorias en la pared vascular (producción de especies reactivas de oxígeno, citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión). Mediante estas acciones la angiotensina II aumenta la inflamación vascular, el índice de disfunción endotelial y potencia los procesos aterogénicos; asimismo, ésta induce localmente en la pared vascular la producción de IL-6, que representa un marcador biológico del desarrollo de la enfermedad isquémica cardíaca (ateroesclerótica).

RODRÍGUEZ, G. *et al.*

Estudian la aterosclerosis carotídea en pacientes con artritis reumatoide. Afirman que las placas ateroscleróticas son esencialmente lesiones inflamatorias.

PARK, Y.B. *et al.*

Plantean que estudios recientes sugieren una alta incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide, con el ulterior aumento de la morbilidad y la mortalidad entre estos enfermos.

WICK, G.

Afirma que 100% de los individuos entre 1 y 80 años por él estudiados poseían focos inflamatorios en su árbol arterial. Si se tiene en cuenta esta afirmación, puede inferirse que estos procesos inflamatorios actúan como espinas irritativas o estresores internos de naturaleza orgánica. Las distintas citocinas proinflamatorias que se producen en el seno de las lesiones (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, y otras) actúan sobre el sistema de estrés, que dirigirá sus acciones al control y eventual eliminación de estos focos inflamatorios.

PATOGENIA DE LA ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis no es una entidad homogénea porque responde a distintas causas que usualmente se entremezclan, y ello se expresa en cuadros clínicos disímiles. Por esta razón, tratar abarcar su patogenia en un esquema simple resulta una tarea carente de cientificidad. De ahí que se proponga el enfoque de la fisiopatogenia de la aterosclerosis, o mejor, de una parte de los enfermos aquejados de esta entidad, a partir de una de sus causas originales: el estrés mecánico o hemodinámico y la consiguiente tensión o estrés celular. Este último determina la liberación de “heat shock proteins”

SEGUNDA PARTE

o proteínas de choque térmico, por parte de las células agredidas, las que se comportan como autoantígenos que inducen la consiguiente respuesta autoinmune. Dicho fenómeno puede representar el núcleo original del proceso aterosclerótico.

Sobre este fenómeno inicial o primario, se tratará de vincular una serie de fenómenos resultantes, de carácter autoinmune, compatibles con los hallazgos histoquímicos y moleculares que distinguen a la aterosclerosis. Todo ello en el marco de la interrelación entre factores inmunes y no inmunes, que están presentes en cualquier fenómeno inmuno-inflamatorio. Según se observa en la figura 25 los fenómenos mecánicos de carácter hemodinámico y los autoinmunes, así como los trastornos metabólicos, especialmente lipídicos, pueden concatenarse hasta integrar el conjunto de elementos fisiopatogénicos de esta compleja enfermedad o conjunto de enfermedades. La figura 25 ayuda a la comprensión de la inmunopatogenia, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad aterosclerótica.

Puede afirmarse que la aterosclerosis posee muchos elementos que la caracterizan como una enfermedad inflamatoria crónica de posible causa autoinmune, o al menos con un componente autoinmune como noxa inicial, en una parte más o menos importante de los pacientes. Otros factores contribuyentes, como los trastornos lipídicos, deben estar presentes y posiblemente en otros enfermos desempeñan el papel fundamental. En general, los fenómenos autoinmunes presentes en la aterosclerosis poseen un patrón Th1 predominante, lo que se ha probado utilizando modelos animales; lo anterior no excluye, sino que presupone la participación de una modulación o regulación negativa, dada por la producción de IL-10, que se contrapone al desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

Se ha descrito por algunos autores la presencia de un patrón Th1 en las lesiones ateroscleróticas estenóticas, mientras que en las aneurismáticas es el patrón Th2 el predominante. Hay que destacar que por la reversibilidad de las lesiones ateroscleróticas en sus fases iniciales, donde la inflamación es predominante, el tratamiento preventivo resulta de verdadera utilidad. La terapéutica de esta entidad incluye el control del metabolismo lipídico y de los carbohidratos, la eliminación de la obesidad y la hipertensión arterial, la atención profesional del estrés psicológico y otros tratamientos médicos, incluyendo la terapia a nivel molecular en un futuro no lejano.

RESUMIENDO:

Se han expuesto diferentes argumentos que ponen en evidencia la participación del sistema inmune en la aterosclerosis, y se ha tomado el estrés tisular como modelo para demostrarlo. A la pregunta de si la aterosclerosis es una enfermedad autoinmune, respondemos SÍ y NO, a la vez. Sí, porque en su génesis y desarrollo puede identificarse la participación del sistema inmune. No, porque en su etiopatogenia y evolución participan factores no inmunes de importancia capital (Fig.25).

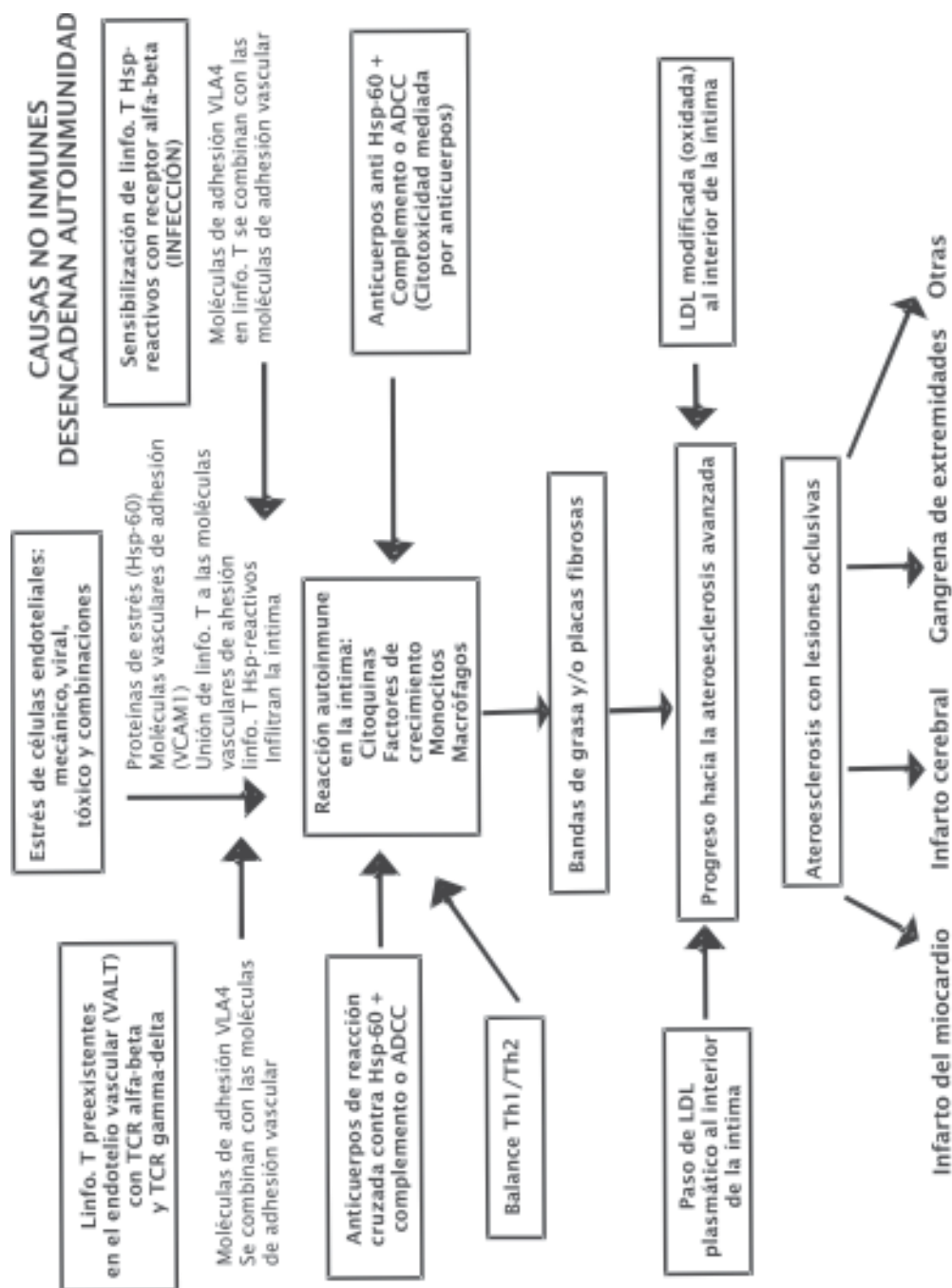


Fig. 25. Aterosclerosis y autoinmunidad. Posibles mecanismos inmunopatogénicos.

CAPÍTULO 8

Estrés en diferentes situaciones clínicas.

*En el presente capítulo se entran a considerar situaciones clínicas muy disímiles, pero desde una óptica común: el papel del estrés en ellas. Ciertas clases de infecciones, algunos procesos atópicos-alérgicos y determinados tipos de cáncer se analizan. La inmunorregulación y el papel de mecanismo de ying/yang que el paradigma Th1/Th2 desempeña en enfermedades de diferente naturaleza, aparentemente inconexas, encierra un gran interés para la medicina actual. Son abordadas las **enfermedades infecciosas** siguientes, producidas por: **Mycobacterium tuberculosis**, **Helicobacterium pylori**, virus del catarro común y VIH. Se ofrece una visión actual del papel de la inmunidad natural y de las defensas neuroinmunes del huésped. **Atopia-Alergia**: se propone la inmunopatogenia de estas entidades basado en el papel contradictorio del estrés en ellas, según el sistema de estrés individual y del tipo de disreacción inmunoalérgica. Este papel será diferente según se trate de enfermedades con inmuno-desviación Th2 (asma, rinitis alérgica, urticaria, fiebre del heno, eczema) y producción de IgE incrementada o de enfermedades Th1 asociadas, como las dermatitis alérgicas de contacto. **Cáncer**: se exponen diferentes pruebas de que el estrés crónico incrementa la susceptibilidad al cáncer, su crecimiento incontrolado y las metástasis, por lo general vinculados a la inmunidad Th1 disminuida. Se expone el estado actual del conocimiento de la neuroinmunomodulación en la oncología, así como sus limitaciones y avances en este complejo campo. Se caracterizan las asociaciones frecuentes observadas entre autoinmunidad, inmunodeficiencias y cáncer, con trastornos psíquicos de diferente índole.*

Es conocido el papel que desempeña el paradigma Th1/Th2 en un fenómeno fisiológico de índole tan general como lo es la inmunorregulación. La importante influencia de este mecanismo de ying/yang en enfermedades de diferente naturaleza y aparentemente inconexas, encierra un gran interés para la medicina actual. *¿En qué proceso fisiológico no está presente de alguna manera la influencia del sistema inmune ya sea mediante su acción de defensa o en su papel integrador de las funciones del organismo y en indisoluble unión con los sistemas nervioso y endocrino? ¿Es posible que algún proceso fisiológico escape a la acción directa de las citocinas pro y antiinflamatorias, factores de crecimiento e interferones? ¿Quién niega la importancia decisiva para la vida misma de la inmunidad celular y la humoral, controladas, a su vez, por el balance Th1/Th2? Pretender agotar temas tan extensos en pocas páginas resultaría tan ilusorio como imposible. Tómese este capítulo como una exposición de carácter general, en el que se ha utilizado nuevamente el estrés como modelo, en especial la desviación in-*

mune Th1 a Th2 que éste ocasiona, a consecuencia de la secreción aumentada de hormonas de estrés, sobre todo glucocorticoides y catecolaminas (norepinefrina y epinefrina).

En relación con las hormonas de estrés, los glucocorticoides y las catecolaminas, y también el nucleósido adenosina, liberado de manera incrementada en condiciones donde el metabolismo intracelular se acelera, con ATP aumentado (daño tisular, inflamación e isquemia), debe señalarse que la acción de estas sustancias sobre el sistema inmune se expresa en una selectiva supresión de la inmunidad celular (Th1), y la consiguiente desviación hacia la inmunidad humoral mediada por citocinas Th2. Partiendo de estas premisas, se abordarán ciertas infecciones, las enfermedades alérgicas-atópicas y el cáncer desde la óptica del estrés y su influencia sobre la respuesta inmune, especialmente sobre el balance Th1/Th2.

INFECCIONES

En general es aceptada la influencia, en ocasiones determinante, de la respuesta adaptativa, Th1 o Th2 predominante, sobre el inicio y la evolución de las enfermedades infecciosas. En el caso del estrés, la desviación que las hormonas de estrés y la adenosina determinan hacia una respuesta Th2 predominante resulta de primordial importancia, sobre todo cuando la defensa frente al agente causal es Th1 dependiente. Tal es el caso de: *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacterium pylori*, los virus del catarro común y el VIH.

Ya se ha señalado antes cómo aquellos individuos sometidos a un constante estrés, son más susceptibles a la tuberculosis, y también a las recaídas de la enfermedad, lo que dificulta su curación. Es conocida la importancia de la IL-12 y del interferón gamma en la defensa frente al *Mycobacterium tuberculosis*. La producción de estas citocinas tiende a ser inhibida por las hormonas de estrés y la adenosina.

Se ha comprobado el papel que desempeña la inmunidad celular en la defensa frente al *Helicobacterium pylori*, y también la influencia del estrés en la etiopatogenia de la úlcera péptica. El Premio Nóbel de Medicina del año 2005, según fue publicado en la prensa internacional en el mes de octubre de ese año, recayó en dos científicos australianos, J. Robin Warren, patólogo, y su colaborador Barry J. Marshal, precisamente por el descubrimiento del papel causal de este microorganismo en la gastritis crónica y en la úlcera péptica. Los mecanismos inmunopatogénicos explicados, que vinculan al estrés crónico con las inmunodeficiencias frente a las infecciones pueden ser atribuidos a estas dos afecciones digestivas. En virtud de ello, pueden ser clasificadas dentro de las deficiencias de la inmunidad celular, inducidas o facilitadas por el estrés crónico.

Ha sido posible demostrar la relación entre las situaciones de estrés y el catarro común. Los exámenes, las competencias deportivas y otras situaciones que conllevan cierto grado de tensión, disminuyen las defensas

SEGUNDA PARTE

(celulares) frente a los virus causantes de esta afección. También ha sido descrita la “enfermedad de los managers”, que afecta con gran frecuencia a los directivos, quienes se ven sometidos a tensiones, cuyos efectos deben tratar de no exteriorizar. La personalidad de cada individuo, y especialmente su poder de resiliencia, desempeñará un papel importante en la susceptibilidad o resistencia a estas infecciones virales.

Entre las enfermedades virales, en este caso el SIDA, es un hecho reconocido la relación del cambio de curso del cuadro clínico y de la seroconversión positiva con la desviación Th2. Estos cambios evolutivos se presentan tempranamente en individuos con tendencia a la depresión, poca capacidad de lucha frente a la adversidad, así como en situaciones de tensión.

Los traumatismos quirúrgicos y las entidades hipóxicas e isquémicas, con frecuencia evolucionan presentando complicaciones infecciosas. Asimismo ocurre en los traumatismos de otra índole y las grandes quemaduras. La estimulación del sistema de estrés, y la ulterior superproducción de hormonas (catecolaminas y glucocorticoides), así como la liberación excesiva por las células dañadas de adenosina, suprimen la rama celular de la inmunidad y la producción de IL-12 y de interferón gamma disminuyen. Se produce, a la vez, una desviación Th2, con aumento de la IL-10, lo que junto al factor de crecimiento de linfocitos T beta (TGF beta), también incrementada, accionan de manera negativa sobre la inmunidad celular.

Los accidentes e iatrogenias que afectan al cerebro, causan una gran activación del sistema simpático, situación denominada “tormenta simpática”, en la que se producen elevados niveles de IL-10, se induce, a su vez, inmunosupresión celular y se favorecen las infecciones (Fig.26).

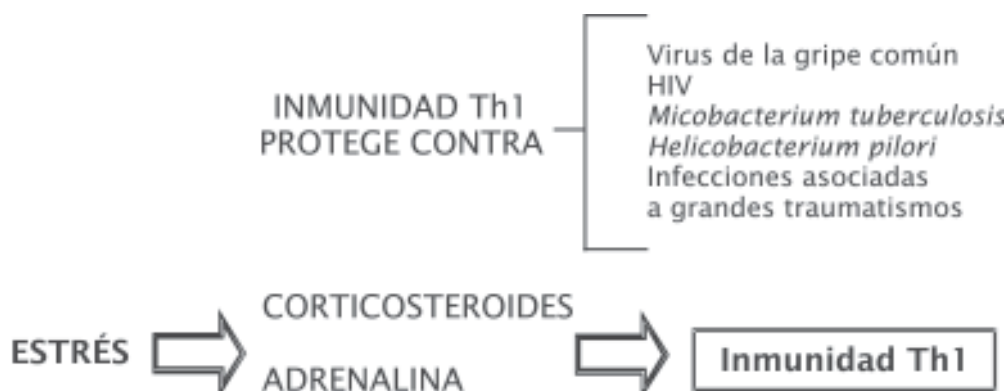


Fig. 26. Papel del estrés en la susceptibilidad a determinados tipos de infecciones. Inmunidad Th1 deficiente.

OTRAS OPINIONES SOBRE EL TEMA

Berczi, I., Bertok, L., Chow, D.: "The natural immunity and neuroimmune host defense": Universidad de Manitoba, Winnipeg, Canadá.

El sistema inmune adaptativo falla gradualmente por el envejecimiento y también puede hacerlo durante la enfermedad como resultado de varios agentes estresantes al organismo. Es interesante subrayar que estas agresiones inicialmente movilizan al sistema inmune adaptativo para incrementar la reactividad inmune en los tejidos periféricos, que son el lugar probable de penetración de los agentes infecciosos. Si la agresión patogénica continúa, ello significa que el sistema inmune adaptativo de defensa ha fallado. Bajo esas condiciones, la única alternativa que queda es la de descansar por completo en el sistema inmune natural para sobrevivir. Las alteraciones neuroendocrinas y metabólicas producidas durante la respuesta de fase aguda conducen a "switch" o cortocircuito completo del sistema inmune, en su conjunto, hacia la forma natural de reactividad.

Esto se alcanza por la súbita e importante elevación en el suero de los anticuerpos naturales poliespecíficos y de las moléculas de reconocimiento producidas en el hígado. Al mismo tiempo, la respuesta inmune adaptativa se hace no-funcional, primariamente por la profunda inhibición del sistema tímico/T inmunorregulador. Estos cambios conducen a una inmunokonversión total.

Observaciones prácticas en el campo de la medicina indican que las enfermedades febriles son seguidas, en la inmensa mayoría de los casos, por la recuperación y después la inmunidad adaptativa es inducida, como regla. Se puntualiza, una vez más, en la naturaleza complementaria de las funciones protectoras naturales y adaptativas del sistema inmune. Hay todavía mucho que aprender sobre la biología neuroinmune de las defensas del huésped. Entonces, podremos obtener un aprovechamiento completo en la terapéutica de este sorprendente complejo, significativamente funcional y efectivo.

En otra parte de este trabajo plantea que los mecanismos inmunes naturales representan la primera línea de defensa del huésped frente a infecciones, lesiones de los tejidos y otra variedad de noxas. Además, se incrementa la evidencia que los mecanismos inmunes naturales son parte de la regulación fisiológica normal en varias funciones del organismo. La mayor parte de las células del cuerpo son capaces de producir diferentes componentes de la inmunidad natural, tales como interferones alfa y beta (después de infecciones virales), citocinas proinflamatorias y quimiotácticas (quimioquinas) posterior a una agresión; las fibras nerviosas sensitivas son capaces de desencadenar la inflamación en respuesta a una simple irritación que no incluya el daño tisular. Por lo tanto, la respuesta neurogénica de inflamación no solo puede ser considerada como una reacción potente de defensa, sino también preventiva. Ocurre lo mismo en el caso de la defensa mucosal que tiene una función preventiva, un paso más allá (defendiendo al huésped fuera del cuerpo). Las defensas inmunes naturales son fundamentales para la defensas de las mucosas, aunque las respuestas inmunes adaptativas también tienen un determinado papel en esto. Pero en este caso como las reacciones inmunes tienen lugar en la superficie de las mucosas, la discriminación entre "lo propio" y lo "no propio" es de valor limitado. Las evidencias

SEGUNDA PARTE

actuales indican que las reacciones inmunes e inflamatorias en las mucosas están bajo estricto control neuroendocrino.

De lo anterior resulta evidente la importancia que para los mecanismos de defensa inmunes, tanto naturales como adaptativos, posee la interrelación con los sistemas nervioso y endocrino. Por ello es obvia la influencia del estrés en la evolución de las infecciones y otras noxas.

ATOPIA-ALERGIA

El papel del estrés en las reacciones atópicas-alérgicas es complejo y contradictorio; depende, en última instancia, del tipo de disreacción inmunoalérgica que se estudia. El efecto del estrés será diferente, incluso opuesto, exacerbando o mejorando el proceso disreactivo, según la entidad de que se trate (sea Th1 o Th2 relacionada), del carácter hipo o hiperreactivo del sistema de estrés del individuo, su experiencia anterior y su personalidad, entre otros factores. Una inmunodesviación Th2, con producción incrementada de IgE y de histamina, caracteriza las reacciones atópicas como el asma, la rinitis alérgica, la urticaria, la fiebre del heno y el eczema. Estos estados disreactivos, sobre todo en presencia de un sistema de estrés hiperreactivo, posibilitan que ante situaciones de estrés se produzca el comienzo de la enfermedad o se desencadenen crisis agudas.

En aquellas entidades inmunoalérgicas, donde la inmunodesviación es Th1 asociada, como ocurre en las dermatitis alérgicas de contacto, principalmente en presencia de un sistema de estrés hipoactivo, las situaciones de tensión pueden contribuir a desencadenar la crisis de la enfermedad (Fig.27).

Tanto los glucocorticoides como los β_2 -agonistas, en un primer momento reducen la producción de IL-2 por parte de las células presentadoras de antígenos, suprimen la síntesis de citocinas Th2 y disminuyen la eosinofilia. Dicha acción determina que el efecto de estas dos sustancias sea beneficioso para el asma y esto ocurre a corto plazo. Sin embargo, contradictoriamente, a largo plazo potencian la producción de IgE, lo que puede ser un factor de exacerbación del padecimiento. Este último efecto se debe a la posterior función de células T inactivas, que por "la acción prolongada" de las catecolaminas y los glucocorticoides son activadas y desviadas hacia la producción de citocinas Th2, con el subsecuente incremento de la producción de IL-4 y de IgE. Se lleva a cabo un fenómeno de "rebote", en el sentido opuesto al deseado.

El papel de la histamina es de primordial importancia como mediadora de la inflamación aguda y las reacciones alérgicas. La vasodilatación, la permeabilidad vascular incrementada, el edema y la broncoconstricción, son causadas principalmente por la estimulación de los receptores H1 por la histamina, presentes en los vasos sanguíneos y bronquios de diferentes diámetros. La histamina posee, además, importantes funciones inmunorreguladoras, a través de los receptores H2 expresados en las membranas de las células inmunitarias. Así, esta manera esta sustancia inhibe la secreción de IL-12 y TNF alfa (citocinas

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

Th1) y estimula la producción de IL-10 (citocina Th2). A estas acciones se suma la estimulación de la producción de IL-6, que promueve la diferenciación de células B, lo que subraya el papel estimulante de la inmunidad humoral (desviación Th2) de la histamina.

La cimetidina, por el contrario, al bloquear los receptores H2 interfiere la acción supresora sobre la producción de IL-2 y también la estimulación de la IL-10 que la histamina induce. En síntesis, la histamina, en forma similar a las catecolaminas, glucocorticoides y la adenosina, induce una inmuno—desviación Th2, y acciona a nivel de los linfocitos Th1, las células presentadoras de antígenos, los mastocitos y otras células.

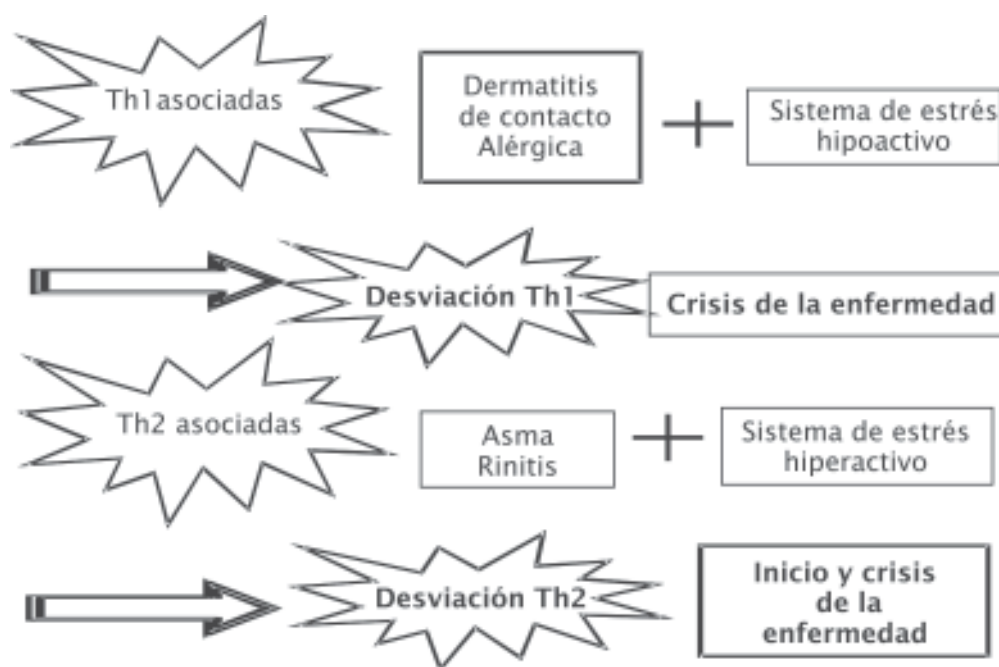


Fig. 27. Carácter contradictorio de la influencia del estrés en las enfermedades alérgicas Th1 y Th2 asociadas.

SEGUNDA PARTE

OTRAS OPINIONES SOBRE EL TEMA

Chrousos, G. P.: "The stress response and immune function: clinical implications".

Según apunta este autor, tal como sucede con la autoinmunidad, el efecto del estrés sobre las atopias es complejo y se efectúa a diferentes niveles. Además, puede acionar de igual forma en ambas direcciones. Las hormonas del estrés, cuando actúan sobre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos, pueden inducir una desviación Th2 y de esta manera facilitar o mantener las reacciones atópicas. Sin embargo, esto puede ser contrarrestado por su influencia sobre los mastocitos. Los glucocorticoides y las catecolaminas a través de los receptores β_2 -adrenérgicos de estas células, suprimen la secreción de histamina; y por tanto sus efectos proinflamatorios, alérgicos y broncoconstrictores. De otro lado, los niveles reducidos de cortisol y epinefrina temprano en la mañana, junto con los niveles incrementados de IL-6 y de histamina, pueden contribuir a la respiración dificultosa (disnea) que se observa en los asmáticos en ese momento del día.

CÁNCER

Existen numerosas pruebas de que el estrés crónico incrementa la susceptibilidad al cáncer, su crecimiento incontrolado y las metástasis tumorales. Entre estas evidencias pueden citarse:

1. Es de conocimiento popular y se ha demostrado tanto en la experimentación animal como en los estudios epidemiológico-clínicos, que el estrés crónico y los síndromes depresivos se asocian con frecuencia al cáncer.
2. Bajos niveles de IL-12 suelen asociarse al crecimiento tumoral.
3. Por el contrario, la administración tanto sistémica como *in situ*, de IL-12 induce regresión de los tumores malignos.
4. La estimulación medicamentosa de los receptores β -adrenérgicos induce la supresión de la actividad de las células NK y afecta la resistencia a las metástasis.
5. El estrés mantenido disminuye la capacidad de los linfocitos esplénicos para devenir en T citotóxicos específicos contra determinados tipos de melanomas.
6. El estrés mantenido suprime, en forma importante, la capacidad de los linfocitos T/CD4⁺ para producir IFN gamma e IL-12.
7. Elevadas concentraciones de histamina pueden ser encontradas en el interior de tumores malignos (colorectales y mamarios). El tratamiento con cimetidina y H2 antagonistas de la histamina ha dado buenos resultados al incrementarse la supervivencia de los pacientes aquejados.

Se atribuyen estos hallazgos a la restauración de la respuesta Th1 que provocan los medicamentos señalados, al contrarrestar el efecto de la

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

histamina sobre la producción de IL-12 (evitando su disminución) y de IL-10 (interfiriendo su aumento). En conclusión, puede afirmarse que el estrés crónico, al inhibir la producción de IL-12 e incrementar la de IL-10 por medio de las catecolaminas, los glucocorticoides, y también por las elevadas concentraciones de adenosina causadas por el daño celular, suprime la inmunidad celular (Th1), lo que facilita el crecimiento tumoral y las metástasis.

OTRAS OPINIONES SOBRE EL TEMA

Conti, A.: "Oncology in neuroimmunomodulation. What progress has been made? Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium". Instituto Cantonale de Patología, Center for Experimental Pathology, Locarno, Suiza.

La neuroinmunomodulación ha sido asociada con el concepto de estrés, tanto psicosocial como físico y con las situaciones que la vida impone. La creencia de que el cáncer puede estar relacionado con el temperamento y el estrés, ha sido enfatizada a lo largo de la historia de la medicina. El campo de la psiconeuroendocrinoinmunología, como fue definido por Ader, tiene sus orígenes en la medicina psicosomática y ha evolucionado hacia la investigación de las complejas interacciones entre la psiquis y los sistemas nervioso, inmune y endocrino. Sin embargo, una crítica revisión de la literatura sobre las variables psicosociales primarias relacionadas con el estrés, y su influencia sobre la inmunocompetencia, es muy heterogénea y está basada demasiado en evidencias anecdóticas, de manera que es difícil encontrar algo útil en ellas.

Alteraciones inmunológicas han sido encontradas en una gran variedad de condiciones, por ejemplo: pérdidas tempranas en la niñez, abandono, separación filial, cuidado de familiares seriamente enfermos, discordias conyugales, exámenes, desempleo, estresores comunes en la sociedad actual y estrés experimental, como saltos en paracaídas, y vuelos espaciales. La mayor parte de los cambios inmunológicos hallados son de naturaleza transitoria y su relevancia en las enfermedades estudiadas resulta significativamente imprecisa.

Resultados conflictivos han sido obtenidos en numerosas investigaciones psiconeuroinmunológicas, especialmente cuando están mediados por el efecto de estresores crónicos. En los seres humanos, a diferencia de los modelos animales, la respuesta inmune a un estresor dado no solo depende de la naturaleza, duración y severidad del estresor, sino también de su interacción con factores del huésped, tales como: factores genéticos, experiencias tempranas o anteriores, edad, funciones cognitivas, autoestima y vulnerabilidad psicofisiológica individual. Más aún, no solo tienen importancia los estados psíquicos, sino los rasgos de la personalidad.

El autor es de la opinión de que: "hasta el presente ni la biología conductual ni la psiconeuroinmunología han desarrollado conceptos integradores que sean capaces de unificar los diferentes logros alcanzados (...) El conocer la relación interactiva entre los estresores psicosociales, los procesos neuroendocrinos e inmunológicos y la progresión de los tumores en pacientes con cáncer es importante para los clínicos. Sin embargo, no está aún establecido, hasta ahora, cómo el conocimiento disponible puede ser aplicado en la terapéutica". Pero no se llega a la conclusión, por lo expuesto antes, que Ario Conti es un detractor acérrimo de la

SEGUNDA PARTE

psiconeuroinmunología y la neuroinmunomodulación; por el contrario, es una de las principales figuras de este campo a nivel mundial.

Después de analizar los efectos terapéuticos del ejercicio físico, los deportes y la musicoterapia, sobre el desarrollo de los tumores malignos y llegar a la conclusión de que “en general son beneficiosos, pero el resultado de los estudios realizados hasta ese momento es controversial”, concluye su extenso trabajo planteando que: “la ciencia y el arte no necesariamente están en conflicto, porque ambas requieren del uso de la imaginación, de la profundización cognitiva, de la disciplina y de la aplicación creativa. En las últimas décadas, las ciencias básicas, que procuraron los conocimientos sobre las relaciones entre el cáncer y la neuroinmunomodulación, se han expandido, hasta el punto de que estudios clínicos prospectivos pueden ahora basarse en un razonamiento sólido. Adicionalmente, el arte es ahora visto como un componente integral del trata-miento holístico de los pacientes y sus familiares. Mediante la oferta de oportunidades de vincularse al arte y a la expresión creativa, las personas con cáncer pueden tener la posibilidad de lamentarse, llorar, sentir, apesadumbrarse, celebrar la vida, hallar la curación y el sentido de las cosas”.

Un lógico soporte curativo de los pacientes con cáncer requiere de los esfuerzos de un grupo interdisciplinario (científicos, médicos, farmacólogos, artistas, parientes de los enfermos, entre otros) y que la “ciencia integradora”, la neuroinmunomodulación, conciba nuevas estrategias que faciliten la comunicación entre la mente y el cuerpo del enfermo.

A MODO DE COLOFÓN PUDIERA AGREGARSE QUE:

Existen relaciones entre las enfermedades autoinmunes, las inmunodeficiencias y el cáncer. Estas entidades clínicas se asocian entre sí con relativa frecuencia, lo que es conocido por los internistas, pediatras y otros especialistas. Factores genéticos propicios, en combinación con elementos ambientales, se encuentran en la base misma de estas asociaciones entre enfermedades en apariencia inconexas. Es sabido que el cáncer del tejido afectado es más frecuente en las “enfermedades autoinmunes órgano específicas”; ejemplo de ello es el cáncer de tiroides y de páncreas, así como los hepatomas en pacientes con procesos autoinmunes previos de los órganos correspondientes. Es también de conocimiento médico la asociación entre las enfermedades autoinmunes no-órgano específicas, como el lupus eritematoso diseminado y la artritis reumatoide con enfermedades linfoproliferativas malignas. Las inmunodeficiencias, tanto primarias como secundarias, se expresan clínicamente no solo por un incremento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales, por hongos, y otras, sino también por la aparición de cáncer y procesos autoinmunes de distintos tipos. Todas estas entidades, como se ha visto, se asocian con frecuencia a diferentes trastornos psíquicos, ya sea a consecuencia o como parte de los factores causales, pero siempre integrando un síndrome único en forma combinada con los factores orgánicos (Fig.28).

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

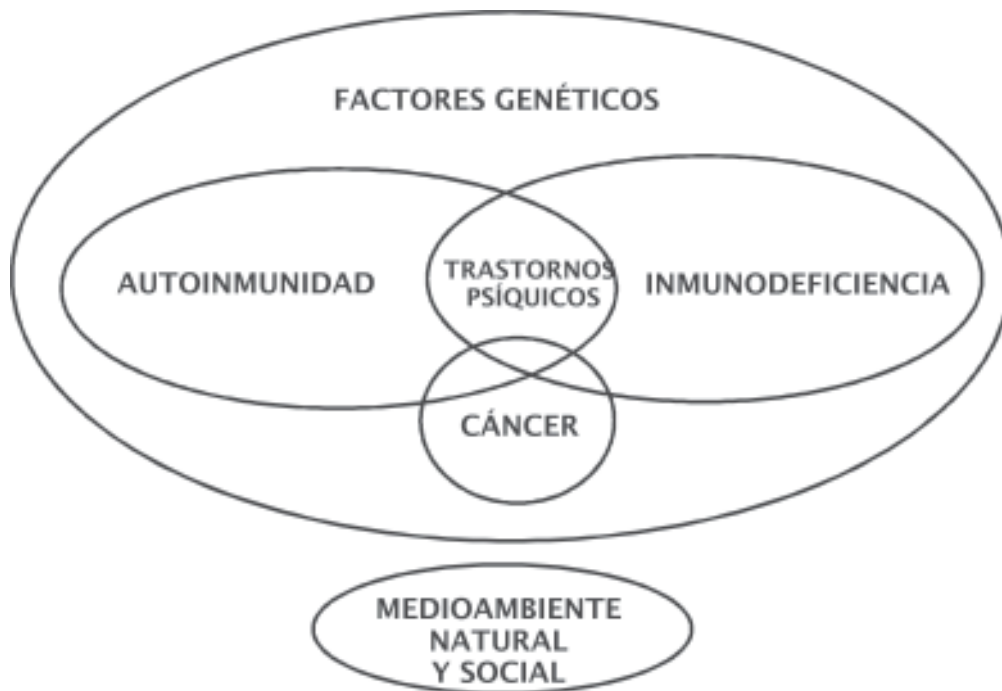


Fig. 28. Asociaciones frecuentes entre autoinmunidad, inmunodeficiencias y cáncer con trastornos psíquicos de diferentes tipos.

CAPÍTULO 9

Asociaciones clínicas interesantes como expresión de la unidad mente-cuerpo.

*En el presente capítulo se abordan las asociaciones de interés clínico que expresan la unidad mente-cuerpo. **Sueño:** se analiza una faceta nueva del sueño como fenómeno fisiológico, bajo la perspectiva de las relaciones recíprocas entre los sistemas neuro-endocrino e inmune y, particularmente, la acción de la red de citocinas en el cerebro para regular el sueño. Se plantea que el patrón Th1 de citocinas favorece el sueño (prosomnogénicas), mientras que el patrón Th2 lo inhibe (antisomnogénicas). **Conducta en la enfermedad:** generalmente en el marco de un episodio febril, malestar general, astenia, sensación de frío, indiferencia social, retraimiento, dolores músculo-articulares y anorexia. Este estado es desencadenado por citocinas proinfl-matorias producidas por neutrófilos y monocitos activados por el contacto con microorganismos invasores y otras noxas. La IL-1 (alfa y beta), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF alfa) actúan sobre el cerebro, a través de las vías neuronales y humorales, causando estas manifestaciones, que no son banales, sino forman parte de una estrategia organizada de defensa del individuo, conocida como episodio reversible de inflamación cerebral. Se tratan, también, los estados depresivos asociados a enfermedades infecciosas y no infecciosas; la depresión mayor y la respuesta al estrés (melancolía y depresión atípica) y la esquizofrenia, así como los trastornos inmunológicos que se presentan.*

Las relaciones mente-cuerpo están presentes en cada uno de los seres humanos tanto en la salud como en la enfermedad. En este capítulo se transita desde el sueño y los estados depresivos asociados a enfermedades infecciosas y no infecciosas –expresión de fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos-, hasta las enfermedades mentales tan severas como la depresión mayor y la esquizofrenia, después de discutir un proceso como la conducta en la enfermedad, que es un síndrome general presente en toda afección.

SUEÑO

La red de citocinas es un factor de importancia primordial en las relaciones recíprocas entre los sistemas inmune y neuroendocrino. Esta afirmación es válida para la salud y para la enfermedad. Un proceso fisiológico como el sueño normal, no escapa a este concepto. Existen evidencias de que la red de

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

citocinas opera en el cerebro para regular el sueño tanto en la salud como en la enfermedad. Pero, las pruebas más importantes en este sentido, corresponden a IL-1 beta y TNF-alfa. En general, se acepta que el patrón Th1 de citocinas favorece el sueño, mientras que el patrón Th2 lo inhibe. Muchas citocinas pueden afectar el sueño; así, según su acción, se dividen en citocinas prosomnogénicas y antisomnogénicas (Tabla 2).

TABLA 2. Clasificación de las citocinas

PRO-SOMNOGÉNICAS	ANTI-SOMNOGÉNICAS
IL-1 beta	IL-4
IL-1 alfa	IL-10
TNF-alfa	IL-13
TNF-beta	TGF-beta
IL-2	Insulin-like growth factor
IL-6	Receptor soluble IL-1
IL-15	Receptor soluble TNF
IL-18	
Epidermal growth factor	
Nerve growth factor	
INF-alfa	
INF-gamma	

SEGUNDA PARTE

Es evidente que, en general, el patrón de citocinas prosomnogénicas coincide con el patrón Th1 y el de las antisonmogénicas con el Th2. Pero las citocinas tampoco actúan aisladamente, sino que sus acciones se enlazan entre sí y con las de neurohormonas como el factor estimulante de la secreción de la hormona del crecimiento (GHRH) y el factor estimulante de la ACTH (CRH). Los mecanismos somnogénicos de la GHRH y de la IL-1 poseen una señal de control dada por los niveles de CRH:

- Los niveles incrementados espontáneamente de CRH suprimen los niveles de RNA mensajero de la GHRH, que son indicadores de la producción de esta neurohormona.
- Por el contrario, los antagonistas de la CRH incrementan los niveles de RNA-GHRH.
- La CRH también inhibe la secreción de hormona del crecimiento (GH) inducida por la GHRH.
- La IL-1 beta estimula el aumento de los niveles de secreción de la CRH, pero estos niveles aumentados inhiben, a su vez, la producción de la propia IL-1 beta.
- Las neuronas hipotalámicas poseen receptores para la GHRH y la IL-1 beta, lo que posibilita su participación en estos eventos de control recíproco.

En síntesis, puede afirmarse, como regla general, que las citocinas pro y antiinflamatorias poseen efectos pro y antisonmogénicos, respectivamente, y que sus acciones se realizan de manera combinada entre sí y con distintas neurohormonas. Estas interacciones se producen en forma contradictoria: la GHRH favoreciendo prosomnogénicamente y la CRH obstaculizando antisonmogénicamente, los mecanismos normales del sueño. Otras muchas sustancias y mecanismos participan en este complejo fenómeno fisiológico.

Por último, debe señalarse que los mecanismos pro y antiinflamatorios implicados en el sueño funcionan normalmente “en ausencia de agentes que producen inflamación”; sin embargo, otro es el caso de la llamada “conducta en la enfermedad”.

CONDUCTA EN LA ENFERMEDAD

Cada individuo en su interacción con el medio ambiente sufre durante su vida la invasión de múltiples microorganismos. Si estos logran superar las barreras defensivas naturales, como la piel, las mucosas,... encontrarán una poderosa línea de defensa representada por las células fagocíticas (macrófagos tisulares y células de Kupffer del hígado, entre otras). De este contacto se deriva un mensaje, de naturaleza inmune, producido por las células mencionadas al cerebro a través de dos vías, neural (rápida) y humoral (más lenta). El resultado es estimular la producción, por parte de la microglia y los macrófagos localizados en el cerebro, de citocinas proinflamatorias.

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

La “conducta en la enfermedad”, está compuesta, entre otras manifestaciones subjetivas, de malestar general, astenia, sensación de frío, indiferencia social y retraimiento, dolores musculares y articulares, anorexia; por lo general en el marco de un episodio febril. Casi siempre los médicos restan importancia a estas expresiones clínicas y las consideran banales, simples integrantes y sin significado especial, del cuadro general inducido por las infecciones bacterianas y virales. Sin embargo, los síntomas y signos mencionados responden, en realidad, a cambios neuroendocrinos generados por los disturbios inmunes causados por la agresión. Estos cambios son el reflejo de una estrategia organizada para la defensa frente a las infecciones y otras noxas.

La “conducta en la enfermedad” es desencadenada por las citocinas proinflamatorias producidas por los neutrófilos y monocitos activados mediante el contacto con los microorganismos invasores. Las citocinas proinflamatorias, particularmente IL-1 (IL-1 alfa e IL-1 beta), IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), actúan sobre el cerebro por dos vías principales:

1. **Neural:** representada por las neuronas aferentes que inervan los lugares invadidos por los agentes infecciosos.
2. **Humoral:** participan primero las células localizadas en el sitio de la infección; éstas producen citocinas proinflamatorias que utilizan la vía humoral para llegar al cerebro y estimular a los macrófagos allí localizados. También, estas citocinas se elaboran en los plexos coroides. Posteriormente, las citocinas proinflamatorias producidas en estos se difunden hacia las áreas cerebrales donde ellas actúan.

En cuanto a la vía neural de transmisión del mensaje, constituido por citocinas proinflamatorias, es necesario recordar que si bien se producen primeramente en el lugar de la infección y después pueden circular hasta el cerebro por la vía sanguínea, su principal acción es local (paracrina). Basado en ello, las neuronas sensitivas ubicadas en el sitio de agresión y que poseen receptores para la IL-1 son estimuladas. De esta forma, la actividad nerviosa vagal es inducida.

Los nervios vagales transmiten directamente la información recibida de la periferia al cerebro y allí median, al menos en parte, la inducción de “la conducta en la enfermedad”. Puede afirmarse que la vía neural, además de ser la más rápida, es más importante para la depresión conductual y menos en la inducción de la fiebre y en la activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA).

La vía humoral de transmisión del mensaje de citocinas, resulta un camino más lento desde el sistema inmune al cerebro y se expresa por la producción de intermediarios moleculares (prostaglandinas de la serie E2) a nivel de la barrera hemato-encefálica, en respuesta a las citocinas proinflamatorias circulantes o a fragmentos de microorganismos.

En respuesta a estos estímulos periféricos se produce IL-1 beta por las células macrófagas situadas en los órganos circunventriculares y los plexos coroides. Estas células están situadas fuera de la barrera hematoencefálica. La IL-1 beta así producida, actúa sobre diferentes estructuras nerviosas; entre ellas, la amígdala central, la amígdala vasolateral y el parénquima cerebral

SEGUNDA PARTE

circundante, que contienen neuronas que expresan receptores para la IL-1. Este mecanismo puede ser el responsable de los efectos conductuales de la IL-1. Ambas vías, neuronal y humoral, pueden converger para inducir la expresión cerebral de la IL-1. Como prueba de ello está el hecho de que la estimulación eléctrica del vago induce la expresión cerebral de IL-1 y la vagotomía la bloquea. Puede afirmarse que, en condiciones normales, la IL-1 parece ser el “mediador predominante” de las manifestaciones conductuales de las enfermedades inflamatorias.

En general, la vía neural es menos importante en la inducción de la fiebre y en la activación del eje HPA y tiene más peso en la depresión conductual; mientras que la IL-1, principalmente en combinación con la IL-6, es determinante de la fiebre y también de la depresión conductual.

Por último, basado en los mecanismos antes señalados, se concluye que “la conducta propia de las enfermedades”, es expresión externa de un episodio reversible de inflamación cerebral.

ESTADOS DEPRESIVOS ASOCIADOS A ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS

Diferentes estados patológicos, donde hay participación del sistema inmune, se asocian a cambios neuroendocrinos y psicológicos que se asemejan a la depresión. Las asociaciones entre los cambios conductuales con síntomas depresivos y la activación del sistema inmune son frecuentes. Aunque suele prestárseles poca atención y no son tratados, los episodios depresivos son comunes y se convierten en factores perturbadores de las condiciones médicas del paciente aquejado de diferentes enfermedades, tanto infecciosas como no infecciosas. A continuación se presenta una serie de enfermedades asociadas a síntomas depresivos.

Infecciosas

Catarro común

Influenza

Herpes virus

Citomegalovirus

Epstein-Barr virus

HIV

Enfermedades bacterianas

Protozoos

Micosis

Otros

No infecciosas

Accidentes vasculares cerebrales

Enfermedad de Alzheimer

Lupus eritematoso diseminado

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

Artritis reumatoide
Esclerosis múltiple
Alergias

La anorexia, la fatiga, el retardo psicomotor, la somnolencia, la letargia, los dolores musculares, los disturbios cognitivos y el estado de ánimo deprimido, “no son simplemente un síndrome originado por la condición médica general del individuo, sino un estado etiológicamente vinculado a la propia enfermedad”. Mas aún, no son manifestaciones psicológicas “acompañantes”, sino que existen numerosas pruebas actuales de que están determinadas por la activación del sistema inmune, en especial por la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 beta y factor de necrosis tumoral alfa, específicamente).

En general, la “disregulación inmune precede a la depresión”. La administración de citocinas (interferón alfa, TNF alfa e IL-2) a pacientes voluntarios, es seguida casi de inmediato por la aparición de síntomas depresivos. En individuos voluntarios sanos, a quienes se les administró antígeno LPS, los niveles de ansiedad, depresión y disminución de la memoria, se correlacionaron en forma positiva y estadísticamente significativa con los niveles sanguíneos de citocinas proinflamatorias. Estos resultados se interpretaron como una demostración del importante papel de las citocinas en la mediación de las respuestas emocionales y cognitivas, asociados a los disturbios del sistema inmune.

DEPRESIÓN MAYOR Y RESPUESTA AL ESTRÉS

La depresión mayor es una enfermedad con un componente hereditario y de carácter recurrente. Sus manifestaciones clínicas y bioquímicas son, para muchos, la expresión de una respuesta de estrés anormal. Dicha respuesta, en unos casos puede ser exagerada, al escapar a los mecanismos de control normales, y en otras, por el contrario, se caracteriza por estar excesivamente reprimida. Se atribuye su origen, no a la intromisión de poderosas fuerzas capaces de perturbar el equilibrio normal existente, sino a la disregulación de los mecanismos de control de las respuestas adaptativas, con la ulterior falta de armonía conductual y fisiológica. Dos ejemplos son representativos: melancolía y depresión atípica.

Melancolía

La melancolía es la forma clásica de la enfermedad depresiva. Las manifestaciones cardinales de la depresión melancólica se expresan en un estado general de hipervigilia acentuado y prolongado, típico del estrés mantenido. Se caracteriza, entre otras manifestaciones, por: un estado organizado de ansiedad, pérdida de la autoestima, sentimiento de culpabilidad, atención focalizada anormalmente, aumento del estado de alerta, inhibición de fun-

SEGUNDA PARTE

ciones primarias, como la alimentación y el impulso sexual. En general, dicho estado psicopatológico es la expresión de una activación mantenida del eje HPA, con activación de los sistemas CRH y simpático (locus coeruleus-nor-epinefrina), con CRH incrementada e hipercortisolismo.

En síntesis, en la base misma de la depresión melancólica, existe una respuesta de estrés exagerada y anormalmente mantenida, con todos sus componentes clínicos y bioquímicos. Por ello, se considera esta identidad como “una enfermedad de la respuesta de estrés”. Sin embargo, no hay estudios que la vinculen de manera particular a una alteración definida de la respuesta inmune.

Depresión atípica

Representa 15% aproximadamente de las formas de depresión mayor. Se caracteriza por un cuadro clínico opuesto al de la melancolía con: apatía, letargia, pasividad, hiperfagia e hipersomnía. Se considera una enfermedad producida por una “represión exagerada de la respuesta de estrés” y evoluciona con una depresión del sistema CRH y, en general, del eje HPA.

La asociación de la artritis reumatoide con la depresión atípica ha sido reportada en diferentes trabajos. La asociación de esta enfermedad inflamatoria crónica con la insuficiencia suprarrenal es clásicamente conocida; también con hipoplasia pituitaria y panhipopituitarismo. Esta asociación clínica, unida a la depresión común del sistema CRH y del eje HPA, reportada en ambas entidades, hace presumir una etiopatogenia común, al menos en los subgrupos de pacientes con artritis reumatoide que presentan tal menoscabo funcional. Bases moleculares y bioquímicas comunes pueden explicar la asociación entre manifestaciones orgánicas y psíquicas y más aún, incluirlas en un síndrome único que las abarque a todas (Fig.29).

ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una compleja y heterogénea entidad psiquiátrica. Esto se plantea no solo por sus aspectos clínicos, sino también por los hallazgos de laboratorio, en general, y particularmente por las investigaciones inmunológicas. A la diversidad de posibles cuadros clínicos, de causas invocadas, de variados cursos evolutivos y de respuestas al tratamiento, se unen los diversos resultados obtenidos en los estudios inmunológicos efectuados en estos pacientes, lo que arroja, a veces, resultados contradictorios.

En general, puede plantearse que la esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico vinculado casi siempre a disturbios de la respuesta inmune, por causas aún no precisadas. La heterogeneidad de los hallazgos inmunológicos obtenidos en pacientes esquizofrénicos se explica a continuación.

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

Un hallazgo importante que debe señalarse, es la vinculación de los aspectos inmunopatogénicos de la esquizofrenia y la artritis reumatoide porque entre ambas entidades existe una “asociación negativa”. Esto puede explicarse por ser la artritis reumatoide una afección Th1 asociada y la esquizofrenia presentar una desviación inmune Th2 asociada.

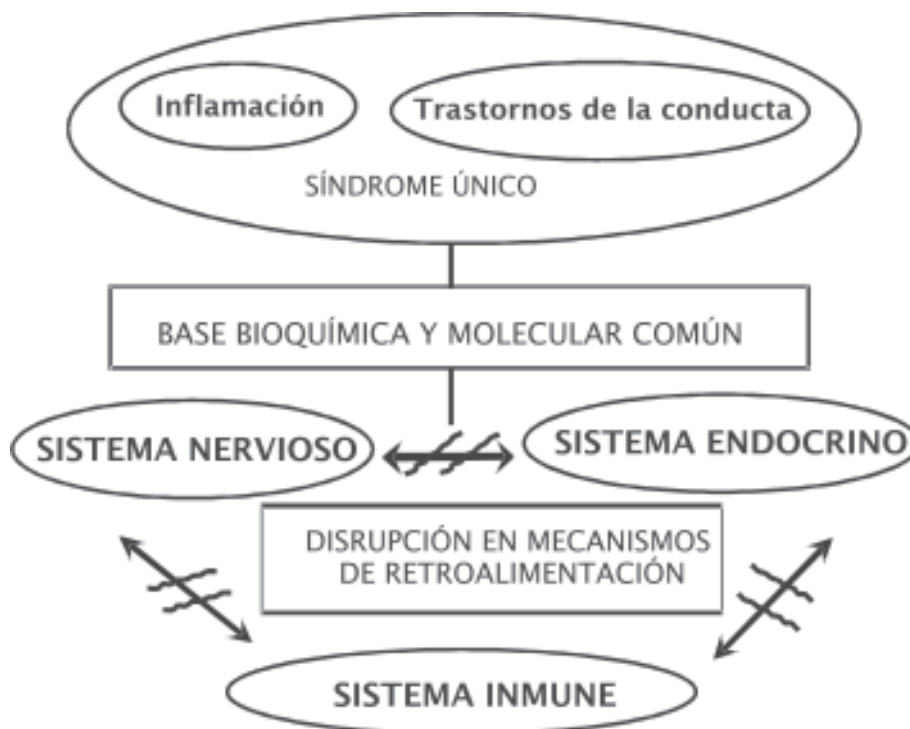


Fig. 29. Relación entre enfermedades inflamatorias crónicas y síndromes psiquiátricos.

Trastornos inmunológicos de la esquizofrenia

Inmunidad innata

1. Mayor número y actividad de los monocitos, en comparación con los controles normales.
2. Número incrementado de linfocitos T CD8⁺ con receptor gamma delta en pacientes no medicamentados. Estos linfocitos pertenecen a la inmunidad innata y son productores de IL-4, lo que contribuye a desviar el equilibrio Th1/Th2 hacia el segundo componente.
3. Activación incrementada del sistema monocito-macrófago que conduce a una producción aumentada por parte de estas células de IL-6.
4. IL-6: esta pleiotrópica citocina, es producida no solo por células de origen hematopoyético, como los macrófagos, monocitos, linfocitos T y B, sino también por otras como los astrocitos (activados) y las células de la microglia en el sistema nervioso central (SNC). Ello facilita la diferenciación de los linfocitos B, la síntesis local de IgG y los cambios en la barrera hematoencefálica; todo esto puede influir en la exacerbación de los procesos autoinmunes del SNC.

Una interacción recíproca con el sistema neuroendocrino se produce por la acción estimulante de la IL-6 en la producción de GHRH, TSH, prolactina y hormona del crecimiento. También la IL-6 estimula la producción de neurotransmisores como la dopamina y otras catecolaminas. En forma retrógrada, la noradrenalina puede estimular a los astrocitos para segregar IL-6. Obsérvese la íntima interrelación recíproca que se expresa alrededor de la IL-6, entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino.

En la esquizofrenia se ha observado frecuentemente un incremento de la IL-6 y se ha tratado de establecer una relación entre esos niveles aumentados y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se ha sugerido una relación entre los niveles incrementados de IL-6 y el curso desfavorable de la esquizofrenia. También se ha puesto de manifiesto en el líquido cefalorraquídeo un incremento de los niveles del receptor soluble para la IL-6, en especial los pacientes con síndrome paranoide-alucinatorio más grave.

La proteína soluble spg130, mediante su acción antagónica del receptor de la IL-6, se comporta como un inhibidor del sistema IL-6. Los niveles reducidos de esta proteína, hallados en el líquido cefalorraquídeo de enfermos con esquizofrenia, comparados con los controles normales, pueden ser los responsables de la incrementada actividad del sistema IL-6 en estos enfermos y de sus consecuencias clínicas e inmunológicas. El tratamiento antipsicótico de los pacientes con esquizofrenia se acompaña de una disminución funcional del sistema IL-6. De los diferentes neurolépticos, este efecto es más notable con fenotiazinas que con butirofenonas.

Inmunidad adaptativa

1. **Inmunodesviación Th2:** se encuentran elevadas las citocinas siguientes: IL-6 (también producida por los linfocitos B), IL-10, IL-4 y la inmunoglobulina E. Todas representativas de una activación del sistema Th2.
2. **Sistema Th1:** existe una reducida actividad del sistema Th1. La producción de las citocinas siguientes es baja: IL-2 e INF-gamma. La capacidad de respuesta de los linfocitos T a la tuberculina en cultivos celulares está disminuida. La molécula ICAM-1 que facilita la unión de los linfocitos a otras células (linfocitos, células endoteliales y parenquimatosas), también es mediadora de la señal de activación celular del sistema inmune; de ahí su importancia para la actividad del sistema Th1. La forma soluble de la molécula ICAM-1 (ICAM-1s) es un parámetro medible de la activación Th1, y se encuentra reducida en el suero de los pacientes esquizofrénicos. También lo está en el líquido cefalorraquídeo, y es una expresión más directa de los procesos patológicos del sistema nervioso central.

Terapéutica antipsicótica.

La reacción cutánea a diversos antígenos Th1 relacionados está disminuida. Los neurolépticos pueden contrarrestar estos efectos por su acción activadora del sistema Th1. También el sistema Th2 resulta beneficiado con dicho tratamiento. En general, ambas ramas de la inmunidad se activan por la terapéutica antipsicótica de los esquizofrénicos, o más bien son acercadas al rango de la normalidad o reguladas, lo que tiene implicaciones clínicas. Ningún ejemplo más elocuente de asociación entre una enfermedad psiquiátrica y los trastornos inmunológicos que la esquizofrenia. Ello es una expresión de la unidad mente-cuerpo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alderman CJ, Bunyard PR, Chain BM, Foreman JC . Effects of oxidised low density lipoproteins on dendritic cells: A possible immunoregulatory component of the atherogenic microenvironment ? *Cardiovasc. Res* 2002; 55(4): 708-709.
- Arce S, Mengistu M, Alvarez G, Saifu D, Hernández P, Techalé S, *et al.* *Inmunología clínica. Algunas consideraciones haciendo especial referencia a enfermedades autoinmunes y cáncer.* Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas: Ministerio de Salud Pública. Ciudad de La Habana, 1983.
- Arce S. Glomerulopatía lúpica y glomerulopatía primaria, diagnóstico inmunoclínico. *Rev Invest Biom* 1986; 5(1): 82-89.
- Arun CP. Fight, Forbearance and fortitude: the spectrum of action of the catecholamines and their consins. *Ann N. Y. Acad of Sci.* 2004; 1018: 137-140.
- Bakos J, Duncko R, Makat-Sori A, Pirnik Z, Kiss A, Jezova D. Prenatal immune challenge affects growth, behaviour, and brain dopamine in offspring. *Ann N.Y. Acad of Sci.* 2004; 1018: 281-287.
- Bamberger CM, Bamberger A. The peripheral CRH-urocortin system. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 290-296.
- Barsukov AA, Zhukhovitskii VG, Shcherbakova EG, Zemskov VM, Diashev AN. New data on the effect of helicobacter pylori on oxygen metabolism in human neutrophils. *Bull Exp Biol Med.* 2005 Jan; 139(1):70-72.
- Becker RC. Markers of platelets activation and thrombin generation. *Cardiovas Toxicol* 2001; 1(2): 141-145.
- Berczi I, Bertok L, Chow D. The natural immunity and neuroimmune host defense. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 248-257.
- Black P. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antim. Agen. Chemo* 1994; 38(1): 1-6.
- Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses.* 2006 Jun 14 [Epub ahead of print].
- Buske-Kirschbaum, Hellhammer D. Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 231-240.
- Carrasco GA, Van de Kar L. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Europ J Pharmacol* 2003; 463: 235-272.
- Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RP. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology* 2006 Jul; 31(6):761-8 [Epub 2006 Apr 18].
- Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G. Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress pathophysiologic implications. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 825-834.
- Chrousos GP. The stress response and immune function: clinical implications. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 36-67.

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

- Clerici M, Galli M, Bosis S, Gervasoni C, Moroni M, Norbiato G. Immunoendocrinologic abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 956-961.
- Clerici M, Shearer GM. The Th1-TH2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 1994; 15(12): 575-581.
- Coe Ch L, Lunbach RG. Prenatal origins of individual variations in behaviour and immunity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005; 29: 39-49.
- Cohen IR. Kadishman's tree, Escher's angels, and the immunological homunculus. *Autoimmunity: Physiology and Diseases* 1994; 2:7-18. Wiley- Liss, Inc.
- Conti A. Oncology in neuroimmunomodulation what progress has been made? *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 68-83.
- Cooke CL, Huff JL, Solnick JV. The role of genome diversity and immune evasion in persistent infection with *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005 Jul 1; 45(1):11-23.
- Coutinho A, Kazatchine MD. Autoimmunity today *Physiology and Disease* 1994; 1: 3-5. Wiley- Liss, Inc.
- _____. Autoimmunity tomorrow. *Autoimmunity: Physiology and Disease* 1994; 27: 433-437. Wiley- Liss, Inc.
- Cowan W, Kopnisky K, Hyman S. The Human Genome Project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 1-50.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Craviotto C, Straub RH. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 107-117.
- Cutolo M, Villaggio B, Foppiani L, Briata M, Sulli A, Pizzorni C, Faelli F, Prete C, Felli L, Seriole B, Giusti M. The hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes in rheumatoid arthritis. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 835-843.
- Dalglush A. The immune response to HIV: potential for immunotherapy? *Immunol Today* 1995; 16(7): 356-367.
- Dallman MF, Akana SF, Strack AM, Scribner KS, Pecoraro N, La fleur SE, Houshyar H, Gomez F. chronic stress-induced effects of corticosterone on brain: direct and indirect. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2004; 1018: 141-150.
- De Clot ER. Hormones and the stressed brain. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2004; 1018: 1-15.
- Del Rey A, Kabiersch A, Petzoldt S, Basedovsky H. Sympathetic abnormalities during autoimmune processes. Potential relevance of noradrenaline-induced apoptosis. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 158-167.
- Dore MP, Fastame L, Tocco A, Negrini R, Delitala G, Realdi G. Immunity markers in patients with *Helicobacter pylori* infection: effect of eradication. *Helicobacter*. 2005 Oct; 10(5):391-397.
- Duncko R, Novakova L, Notova P, Stepankova O, Jesova D. Behavioral and neuroendocrine changes during mental stress and repeated treatment with antidepressants in healthy men. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2004; 1018: 524-532.
- Dunn J, Swiergiel AH, Palamarchouk V. Brain Circuits involved in corticotropin releasing factor- norepinephrine interactions during stress. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2004; 1018: 25-34.

SEGUNDA PARTE

- Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, Macher JP. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Aug; 31(7):876-88 [Epub 2006 Jun 12].
- Elenkov I, Chrousos G. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2002; 966: 290-303.
- Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-ALFA/IL-10 Balance clinical implications. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 94-105.
- Engeland CG, Kavaliers M, Ossenkopp KP. Influence of the estrous cycle on tolerance development to LPS-induced sickness behaviours in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 May; 31(4):510-525.
- Eskandari P, Sternberg E. Neural-immune interactions in health and disease. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2002; 966: 20-27.
- Fricchione G, Daly R, Malcomp R. Neuroimmunologic Influences in neuropsychiatric and psychophysiologic disorders. *Acta Pharmacol* 2001; 22(7): 557-587.
- Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin* 2002; 5(5): 551-559.
- Hammen C. Stress and depression. *Ann. Rev. Clin. Psychol* 2005; 55: 11-17.
- Hansson GK, Libby P, Shonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91(4): 281-291.
- Harbuz M, Chover-González A, Jessop D. The Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and chronic immune activation. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 99-106.
- Hsiao CC. Difference in pre- and post-treatment plasma DHEA levels were significantly and positively correlated with difference in pre- and post-treatment Hamilton depression scores following successful therapy for major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Aug; 31(7):839-846.
- Huang M, Pang X, Letourneau R, Boucher W, Theoharides TC. Acute stress induces cardiac mast cell activation and histamine release effects that are increased in Apolipoprotein E knockout mice. *Cardiovasc Res* 2002; 55(1): 150-160.
- Huitinga I, Erkut Z, Van Beurden D, Swaab D. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 118-128.
- Imrich R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases. *End Regul* 2002; 36: 95-106.
- Imricli R, Tibenska E, Koska J, Ksimantova L, Kvetnansky R, Bergendiova KS, Blazicek P, Vigas M. Repeated stress-induced stimulation of catecholamine response is not followed by altered immune cell redistribution. *Ann N.Y. Acad of Sci*. 2004; 1018: 266-272.
- Jafarian-Tehrni M, Esternberg EM. Neuroendocrine and other factors in the regulation of inflammation animal models. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 819-824.
- Joos GF, De Swert KO, Schel fhout V, Pauwels RA. The role of neural inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 218-230.
- Kaufmann SHE. Immunity to intracellular microbial pathogens. *Immunol Today* 1995;16(7): 338-342.

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

- Kazatchkine MD, Coutinho A. boundaries between physiological autoreactivity and pathological autoimmunity. *autoimmunity:physiology and disease* 1994; 16 : 243-246. Wiley- Liss, Inc.
- Khamri W, Moran AP, Worku ML, Karim QN, Walker MM, Annuk H, Ferris JA, Appelmelk BJ, Eggleton P, Reid KB, Thursz MR. Variations in *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide to evade the innate immune component surfactant protein D. *Infect Immun*. 2005 Nov; 73(11):7677-7786.
- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002; 25(3): 154-158.
- Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, Kozak A, Mayfield KP, Wachulec M, Dokiadny K. Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 121-134.
- Kranzer K, Sollner L, Aigner M, Lehn N, Deml L, Rehli M, Schneider-Brachert W. Impact of *Helicobacter pylori* virulence factors and compounds on activation and maturation of human dendritic cells. *Infect Immun*. 2005 Jul; 73(7): 4180- 4189.
- Krueger J, Major J. Humoral links between sleep and the immune system research issues. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 9-20.
- Kuipers EJ, Michetti P. Bacteria and mucosal inflammation of the gut: lessons from *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2005; 10 Suppl 1:66-70.
- Lee H, Liao JJ, Graeler M, Huang MC, Goetzl EJ. Lysophospholipid regulation of mononuclear phagocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582(1-3): 175-177.
- Lee SK, Josenhans C. *Helicobacter pylori* and the innate immune system. *Int J Med Microbiol*. 2005 Sep; 295(5):325-334.
- Liblau RS, Singer MS, Hugh O, Devitt M. Th1 and Th2 CD4+T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16(1): 34-38.
- Lommatzsch M, Braun A, Renz H. Neurotrophins in allergic airways dysfunction. What the mouse model is teaching us. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 241-249.
- Ludwig B, Zinkernagel R.M, Hengartner H. Arterial Inflammation and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12(4): 154-159.
- Makara GB, Mergl Z, Zelena D. The role of vasopressin in hypothalamo pituitary-adrenal axis activation during stress: an assessment of the evidence *Ann N.Y. Acad of .Sci*. 2004; 1018: 151- 161.
- Matsumoto Y, Blanchard TG, Drakes ML, Basu M, Redline RW, Levine AD, Czinn SJ. Eradication of *Helicobacter pylori* and resolution of gastritis in the gastric mucosa of IL-10-deficient mice. *Helicobacter*. 2005 Oct; 10(5):407-415.
- McCracken VJ, Martin SM, Lorenz RG. The *Helicobacter felis* model of adoptive transfer gastritis. *Immunol Res*. 2005; 33(2):183-194.
- Mc Khann G. M, Asbury C. Neuroimmunology. DANA Progrop 04. Progress report on brain research neuroimmunology 2004; pp.7-15. The DANA reliance for brain initiatives publication DANA Press, New York, NY 10151.
- Merrill JE, Jonakait GM. Interactions of the nervous and immunesystems. *FASEB J* 1995; 9: 612-618.
- Ming-Cai L, Shao-Heng H. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (5): 620-625.

SEGUNDA PARTE

- Moran AP, Khamri W, Walker MM, Thursz MR. Role of surfactant protein D (SP-D) in innate immunity in the gastric mucosa: evidence of interaction with *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *J Endotoxin Res.* 2005; 11(6):357-362.
- Muller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil, Shwarz MJ. The immune system and schizophrenia and integrative view. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 456-467.
- Nick G, Schett G, Amberger A, Klindiens R, XU Q. Is atherosclerosis an immunological mediated disease? *Immunol Today* 1995; 16(1): 27-33.
- Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Algara S. Implications of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. *FEBS Lett* 2002; 519(1-3): 23-29.
- Otsu S, Gotoh K, Yamashiro T, Yamagata J, Shin K, Fujioka T, Nishizono A. Transfer of antigen-pulsed dendritic cells induces specific T-cell proliferation and a therapeutic effect against long-term *Helicobacter pylori* infection in mice. *Infect Immun.* 2006 Feb; 74(2): 984-993.
- Owens TH, Renno T, Taupin V, Krakowski M. Inflammatory cytokines in the brain: does the CNS shape immune responses? *Immunol Today* 1994; 15(12): 566-571.
- Park YB, Ahn CW, Choi HK; Lee SH, In BH, Lee HC; Nam CM; Lee SK. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthr Rheum* 2002; 46(7): 1714-1719.
- Patel H, Boutin H, Allan S. Interleukin-1 in the brain. Mechanisms of action in acute neurodegeneration. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2003; 992: 39-47.
- Piccini MP, Maggi E, Romagnani S. Environmental Factors Favoring the Allergen-specific Th2 Response in allergic subjects. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2000; 917: 844-852.
- Pollmacher T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Mullington J. Experimental immunomodulation, sleep and sleepiness in humans. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 488-499.
- Rathinavelu S, Kao JY, Zavros Y, Merchant JL. *Helicobacter pylori* outer membrane protein 18 (Hp1125) induces dendritic cell maturation and function. *Helicobacter.* 2005 Oct; 10(5): 424-432.
- Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry.* 2005 Dec; 17(6): 515-527.
- Robins JL, McCain NL, Gray DP, Elswick RK (Jr), Walter JM, Mc Dade E. Research on psychoneuroimmunology: tai chi as a stress management approach for individuals with HIV disease. *Appl Nurs Res.* 2006 Feb; 19(1):2-9.
- Rodríguez G, Sully A, Cutolo M, Vitali P, Nobili F. Carotid atherosclerosis in patients with the rheumatoid arthritis: a preliminary case control study. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2002; 966: 478-482.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* April 1993; 362: 29.
- Schneiderman N, Ironson G, Siegel S. Stress and health: psychological, behavioral and biological determinants. *Annu Rev Clin Psycho* 2005; 1: 19.1-22.

LOS FENÓMENOS INMUNES Y LA RELACIÓN MENTE-CUERPO EN LA CLÍNICA

- Sheridan JF, Dobbs C, Brown D, Zwilling B. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection. Clin Microbiol Rev 1994; 7(2) : 200-212.
- Sheridan JF, Stark JL, Avistur R, Padgett DA. Social disruption, immunity and susceptibility to viral infection. Role and glucocorticoid insensitivity and NGF. Ann N.Y. Acad of Sci 2000; 917: 844-852; 894-905.
- Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Sub-endothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature July 13 2002; 417 (6890): 699-701.
- Solomon GF, Ironson GH, Balbin EG. Psychoneuroimmunology and HIV/AIDS. Ann N.Y. Acad of Sci 2000; 917: 500-504.
- Stanisz A, Stanisz J. Nerve growth factor and neuroimmune interactions in inflammatory diseases. Ann N.Y. Acad of Sci 2000; 917: 268-272.
- Sternberg E M. The stress response and the regulation of inflammatory disease. Ann Intern Med 1992; 117(10): 854-864.
- . Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. J Endocrin 2001; 169: 429-435.
- Straub RH, Harle P. Stress, hormones, and neuronal signals in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. The negative impact on chronic inflammation. Med Klin (Munich). 2005 Dec 15; 100(12): 794-803.
- Suárez O, Huergo B, Acosta A, Arce S. Lupus eritematoso sistémico (LES) con y sin criterio de nefropatía, Diagnóstico inmunoclínico. Rev Cub Med 1989; 28(5): 515-521.
- Szentivanyi A. The immune-neuroendocrine circuitry in health and atopic disease. Prog Allerg Clin Immunol 1997: 343-344.
- Torrigiani G (ed.) Clinical Immunology. Inmunología Clínica 83. Universidad Central de Venezuela. Caracas, 1983, pp. 29-39.
- Tracey KJ, Czura CJ, Ivanova S. Mind over immunity. FASEB J 2001; 15: 1575-1576.
- Tsigos C, Chrousos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psycho Res 2002; 55: 865-871.
- Van Beek J, Elward K, Gasque P. Activation of complement in the central nervous system. Roles in neurodegeneration and neuroprotection. Ann N.Y. Acad of Sci 2003; 992: 56-71.
- Van den Bergh B RH, Mulder E JH, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioral development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2005; (29): 237-258.
- Vincent A, Dalton P, Clover L, Palace J, Lang B. Antibodies to neural targets in neurological and psychiatric diseases. Ann N.Y. Acad of Sci 2003; 992: 48-55.
- Wahle M, Krause A, Pierer M, Hantzshell, Baerwald C. Immunopathogenesis of rheumatic diseases in the context of neuroendocrine interactions. Ann N.Y. Acad of Sci 2002; 966: 355-364.

SEGUNDA PARTE

- Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sudquist KG, Lefrt Ak, Rantapas-Dahlquist S. Activation of the immune systems and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Rheum J* 2002; 29 (5): 875-882.
- Webster J, Tonelli L, Sternberg E. Neuroendocrine regulation and immunity. *Ann Rev Immunol* 2002; 20: 125-163.
- Werslerme, Goodharde M. Do age-associated changes in physiologic auto- antibodies contribute to infection, atherosclerosis and Alzheimer's disease? *Expl Gerontol* 2002; 37(8-9): 971-979.
- Wilder R. Neuroimmunoendocrinology of the rheumatic diseases. past, present and future. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2002; 966: 13-19.
- Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R *et al.* Illness, cytokines and depression. *Ann N.Y. Acad of Sci* 2000; 917: 478-487.

EPÍLOGO

EL GRAN PINTOR PABLO PICASSO AFIRMABA QUE ÉL NUNCA TERMINABA UN CUADRO, “lo abandonaba”. Salvando las distancias, y dada la complejidad del tema abordado en esta modesta obra, es necesario poner un punto final.

He tomado como punto de partida la inmunología clínica, disciplina integradora dentro de las ciencias médicas, la que practico y divulgo en forma oral y escrita desde 1976, y que decenas de inmunólogos clínicos en todo el país actualmente desarrollan en los planos asistencial, docente e investigativo. Sin embargo, considero que es necesario dar un paso más allá, por parte de nuestra especialidad, para extender el proceso integrador a los fenómenos psíquicos y a la influencia recíproca entre estos y los procesos inmunes. El nivel alcanzado por las ciencias médicas, básicas y clínicas no solo lo permite, sino que también lo exige. Tómese el libro que cierra sus páginas como un pequeño grano de arena para alcanzar este propósito.

He intentado conducir al lector por un estrecho camino, muchas veces difícil de perfilar, a través de un extenso y abigarrado bosque de hechos e ideas. Este hipotético sendero multidireccional que comienza y a la vez termina en cada uno de los sistemas integradores del organismo humano, parece ser, al menos, uno de los hilos conductores que unen cuerpo y alma. Transito primero, tomando al estrés físico y psicológico como modelo, desde los fenómenos psíquicos a los disturbios del sistema inmune, utilizando para ello las vías nerviosas y endocrinas. Se realiza, también, un análisis en el sentido inverso, en este caso basado en el estrés tisular, partiendo del sistema inmune hacia los sistemas nervioso (psiquis incluida) y endocrino. La caracterización de moléculas de distinta naturaleza, que junto con las señales bioeléctricas y bioquímicas se comportan como mensajeros en esta interacción recíproca, fue esencial para la comprensión de este fenómeno.

Así, intento poner de manifiesto la unidad de conjunto del organismo, sobre la base de la interrelación de los niveles moleculares, celulares, sistémicos e inter sistémicos. No fue mi intención abarcar todas las relaciones existentes entre los tres sistemas integradores del organismo humano, sino solo aquellas que atañen especialmente a la respuesta inmune, ya sea de manera directa o indirecta.

En el contexto de la obra hago énfasis en que la unidad interna del organismo humano no puede considerarse fuera del entorno social y natural en que se desarrolla. Por ello parto de la esencia del hombre como un “complejo de relaciones sociales”,

SEGUNDA PARTE

lo que le otorga una dimensión particular a su naturaleza biológica y lo hace distinto al resto de los seres vivos conocidos. En otras palabras, las relaciones entre los fenómenos subjetivos y orgánicos (materiales) no pueden ser analizadas considerando únicamente factores de índole biológica, como son las relaciones entre los tres sistemas integradores; éstas solo constituyen las premisas condicionales necesarias. A partir de esa base, no se concibe el pensamiento como una “simple secreción” del cerebro humano, pues ello representaría una posición biologicista, mecanicista y reduccionista, sino que asumo que el surgimiento y desarrollo del pensamiento (conciencia, espíritu o alma) está determinado, en última instancia, por factores histórico-sociales y, particularmente, por las relaciones que se establecen entre los hombres en el curso de la producción social de sus bienes materiales.

Este proceso de transformación de la naturaleza mediante el trabajo social y la comunicación necesaria entre los productores para llevarlo a cabo, unido a las premisas biológicas señaladas, crea las bases requeridas para el surgimiento del lenguaje y, por ende, del pensamiento, unido de manera indisoluble a él. Se verifica, así, un proceso de selección, cualitativamente diferente a la selección natural propia del desarrollo del resto del reino animal y de los seres vivos en general. El hombre transforma a la naturaleza y se transforma a sí mismo en el proceso de la producción social; de ahí que el conocimiento de las relaciones entre la mente y el organismo humano no puede desconocer estos principios.

Dichas concepciones han servido de guía en la búsqueda de la conexión perdida entre el alma y el cuerpo. Este complejo asunto se analiza desde el punto de vista de la inmunología, aunque otros enfoques pueden y deben hacerse –por ejemplo, en disciplinas como las neurociencias y la endocrinología–, tomando distintos puntos de partida, con objetivos y métodos diferentes. Lo antes expuesto es aplicable al modelo utilizado: el estrés, y se restringen las consideraciones planteadas a los aspectos inmunológicos de éste, así como a la participación del sistema inmune como un nuevo elemento en el Síndrome General de Adaptación, tanto en su papel de consecuencia como de causa.

Un objetivo principal del trabajo fue reclamar para el sistema inmune su reconocimiento como sistema integrador, junto e íntimamente relacionado con el nervioso y el endocrino, en el funcionamiento normal del organismo y no solamente restringido a su carácter defensivo. La demostración de la imposibilidad de separar las funciones nerviosas, endocrinas e inmunes, en el accionar armónico del conjunto cuerpo-mente-medioambiente durante la vida de cada individuo, ha sido el hilo de Ariadna conductor a lo largo de la obra.

SI SE LOGRA ALCANZAR ESTE PROPÓSITO, ELLO SERÍA UNA SATISFACCIÓN PARA ESTE MODESTO AUTOR.

Dr. Sergio Arce Bustabad

